

Leiden



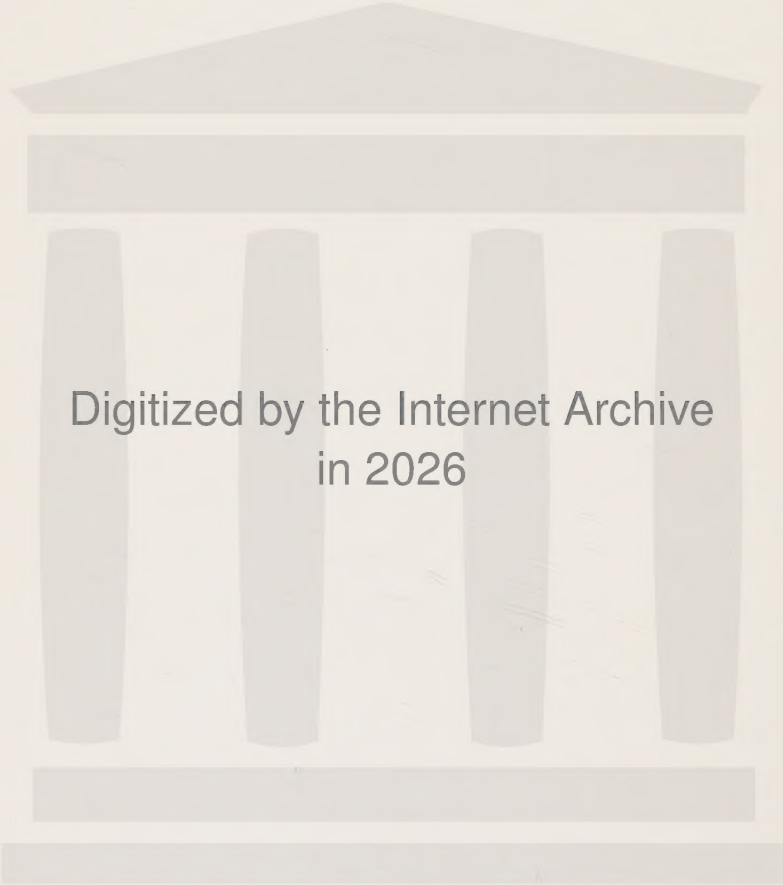
*** * * OVER DEN AARD VAN DEN
PHLORIDZINE-DIABETES IN VER-
BAND MET HET VRAAGSTUK VAN
DEN „RENALEN” DIABETES. * * ***

A. RA WIERDSMA.

* * OVER DEN AARD VAN DEN PHLORIDZINE-
DIABETES IN VERBAND MET HET VRAAGSTUK
VAN DEN „RENALEN” DIABETES. * * * * *

* * * OVER DEN AARD VAN DEN
PHLORIDZINE-DIABETES IN VER-
BAND MET HET VRAAGSTUK VAN
DEN „RENALEN” DIABETES. * * * *

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS MR. W.
VAN DER VLUGT, HOOGLEERAAR IN DE FACUL-
TEIT DER RECHTSGELEERDHEID, VOOR DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 21 NOVEMBER 1902, DES NAMIDDAGS
TE 4 UREN, DOOR **ARNOLD RIJPPERDA**
WIERDSMA, ARTS, GEBOREN TE AMSTERDAM



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154023_0033

Aan het einde mijner academische studiën is het mij aangenaam U, Hoogleeraren der Medische en Philosophische Faculteit, mijnen dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

In het bijzonder gedenk ik dankbaar de vriendelijke welwillendheid, die ik mocht ondervinden van U, hooggeleerde Veit, gedurende den tijd dat ik het voorrecht had onder Uwe meer persoonlijke leiding werkzaam te zijn.

En niet minder erkentelijk voel ik mij jegens U, hooggeleerde Nolen, hooggeachte Promotor, wiens voortdurende belangstelling en krachtige steun mij de bewerking van dit proefschrift zoo aangenaam gemaakt hebben.

AAN MIJNE OUDERS

INHOUD.

HOOFDSTUK I.

	Bladz.
OPVATTINGEN OVER HET VOORKOMEN VAN EEN' RENALEN	
DIABETES	I

HOOFDSTUK II

ONDERZOEKINGEN OVER PHLORIDZINE-DIABETES	25
--	----

HOOFDSTUK III.

MINKOWSKI'S THEORIE	50
-------------------------------	----

HOOFDSTUK IV.

EIGEN ONDERZOEK	83
---------------------------	----

LITTERATUUR	118
-----------------------	-----

STELLINGEN	127
----------------------	-----

EERSTE HOOFDSTUK.

Opvattingen over het al of niet voorkomen van een' renalen diabetes.

Reeds jaren geleden verdedigden vele clinici de mogelijkheid van het ontstaan van diabetes door afwijkingen der nieren. Eerst door Klemperer's voordracht in den »Verein für innere Medicin" te Berlijn, den 18^{den} Mei 1896, is het vraagstuk opnieuw door moderne auteurs ter hand genomen.

Door Prof. Nolen is mijne aandacht op dit onderwerp gevestigd en werd mij opgedragen een nader onderzoek in te stellen.

Bij het nagaan der litteratuur bleek al dadelijk, dat de meeningen zeer uiteenloopen: dat de clinici weinig geneigd schijnen om het bestaan van een' renalen diabetes bij den mensch aan te nemen, maar verschillende experimentatoren op grond hunner proeven de meening verdedigen, dat er inderdaad toch een renale diabetes voorkomt.

De proeven, die het sterkst voor die meening pleiten, zijn die met phloridzine, maar ook ten opzichte van deze is nog twijfel mogelijk gebleven.

Want terwijl het uitgemaakt is, dat de phlorid-

zine-diabetes niet van eene hyperglycaemie afhankelijk kan zijn, is tegen de meening, dat hij dan ook alleen onder den invloed van de nierfunctie kan tot stand komen, door Minkowski op de mogelijkheid gewezen, dat door eigenaardige veranderingen, die de phloridzine zelve in de nier zou ondergaan, de glycosurie zou veroorzaakt worden.

Tot nu toe is het renale karakter van den phloridzine-diabetes dus niet bewezen.

Allereerst willen wij nu een exposé geven van den stand der kwestie van den renalen diabetes en daarbij zoowel de klinische gegevens als de experimenteele mededeelingen en het gewicht daarvan nagaan.

Klempere^r verdedigde het voorkomen van eenen renalen diabetes op grond van klinische waarnemingen. Van Engelsche zijde — en, zooals Fraenkel in 't debat over Klempere^r's voordracht terecht opmerkt, ook door Frerichs — was reeds veel vroeger meegedeeld, dat, wanneer eene nephritis bij diabetes optreedt, de suiker uit de urine kan verdwijnen. Klempere^r zag zelf zoo'n ziekteverloop en meent, dat in deze gevallen de diabetes een renale is, d. w. z. de suikeruitscheiding eene functie der levende ¹⁾ niercel.

Hij stelt zich dit, nauwkeuriger omschreven, aldus voor :

»— De aan het organisme toegevoerde koolhydraten worden als glycogeen in de lever vast-

¹⁾ Klempere^r zal intusschen wel bedoelen, dat deze levende niercel ziek is, altans onder den invloed eener specifieke nierprikkeling staat.

»gehouden en een deel hiervan wordt telkens als »druivensuiker weer aan het bloed afgestaan. Het »gehalte van het bloed aan suiker blijft constant, »ook bij vasten, uitsluitend vleeschdieet, enz. Wordt »aan de lever eene zeer groote hoeveelheid suiker »toegevoerd, dan kan zij die niet meer vasthouden »en het suikergehalte van het bloed stijgt. Wordt »dit hooger dan 0,2 %, dan scheiden de nieren de »suiker uit. Hierbij gedragen de nieren zich niet »actief, zij laten slechts de suiker door. Bij toe- »diening van middelmatige hoeveelheden suiker »stijgt wèl het suikergehalte van het bloed, maar »houden de nieren de suiker nog tegen. Geeft »men nu echter diuretica, dan laten de nieren de »suiker door. Ook hierbij zijn de nieren nog niet »actief werkzaam; van eenen renalen diabetes kan »nog geen sprake zijn, omdat de suikeruitscheiding »alleen plaats heeft als men rijkelijk koolhydraten »toedient.”

Klemperer bedoelt nu met renalen diabetes die gevallen van glycosurie ¹⁾, »waarin het bloedsuiker-gehalte hoogstens dien graad bereikt, waarbij gezonde nieren de suiker nog juist tegenhouden. Door de actieve werkzaamheid der niercellen wordt dan de suiker uit het normale, niet hyperglycaemische bloed uitgescheiden. Of men dit eene echte secretie moet noemen is nog twijfelachtig, maar in elk geval berust het proces op eene specifieke prikkeling der niercellen.”

¹⁾ Ik gebruik de woorden »diabetes” en »glycosurie” door elkaar.

Wordt nu de niercel ziek, dan houdt deze uitscheiding van suiker op en verdwijnt dus de glycosurie.

Door het aannemen van dezen renalen diabetes verklaart nu Klemperer de gevallen, waarin men na het optreden van eene chronische nephritis bij een' lijder aan diabetes de suiker uit de urine ziet verdwijnen.

Als argument voor het bestaan van dezen klinischen renalen diabetes, wijst Klemperer op de overeenkomst met den phloridzine-diabetes, die niet van hyperglycaemie afhangt, maar van renale prikkeling.

Hij gaf nu phloridzine aan tien patienten met granulairatrofie der nieren en verkreeg bij zes van hen geen glycosurie. Dus, besluit Klemperer, de nephritis had deze nieren zoo beschadigd, dat de niercellen op den prikkel der phloridzine niet meer konden reageeren. ¹⁾

Klemperer's meening heeft veel debat uitgelokt en is door vele auteurs bestreden.

Houden wij ons echter, voor wij hierop ingaan, eerst korten tijd bezig met de bespreking der moeilijke kwestie van albuminurie bij diabetes. Het frequent voorkomen van albuminurie bij diabetes is aangevoerd als een bewijs voor het nauw samenhangen van glycosurie en albuminurie. Dit onder-

¹⁾ Ondanks de aankondiging der Deutsch. Med. Wochenschr., dat zij in haar geheel zal worden opgenomen, zoekt men Klemperer's voordracht te vergeefs in de tijdschriften. Er staan dus alleen referaten ter beschikking.

werp wordt door Naunyn in Nothnagel's handboek uitvoerig behandeld.

De zoo dikwijls bij diabetes optredende albuminurie kan afhangen van de meest verschillende oorzaken, bijv. gangreen of ontstekingsprocessen, arteriosclerose, jicht, levercirrhose, tuberculosis pulmonum, niertuberculose, pyelocystitis, cachexie, etc. Kan men echter al deze invloeden uitsluiten, dan blijft toch albuminurie een frequent verschijnsel bij diabetes.

Als oorzaak van deze diabetische albuminurie in ongecompliceerde gevallen, beschouwt Naunyn den invloed der glycosurie op de nier, omdat men de albuminurie alleen ziet optreden na lang bestaande, sterke glycosurie en in enkele dezer gevallen het eiwit uit de urine verdween, toen de glycosurie ophield. Naunyn neemt dus eene prikkeling der nieren door de glycosurie aan. Verder, zegt hij, is van deze prikkeling niets bekend.

In denzelfden geest als Naunyn, maar meer positief, spreekt Richter zich uit, die zegt, dat de verklaring van het optreden der albuminurie bij diabetes geen moeilijkheden meer geeft. Het diabetische bloed zou veranderd zijn en de nieren prikkelen zonder aantoonbare veranderingen van het nierparenchym te veroorzaken. De verandering van het bloed zou bestaan in den suikerrijkdom. Zoo heeft Stokvis door intraveneus of intern gegeven suikeroplossingen bij honden en konijnen albuminurie verkregen.

Zeker niet, zegt Naunyn, zijn oxyboterzuur, aceton of aceetazijnzuur de oorzaak der albuminurie

bij diabetes, want in vele gevallen met langdurige, constante uitscheiding van deze stoffen, (waaronder één van minstens vijf jaar), trad nooit eiwit in de urine op.

Deze tirade is gericht tegen de onderzoekingen van Albertoni en Pisenti, die bij honden en konijnen albuminurie opwekten door middel van aceton. Zij wezen er op, dat bij diabetici zeer dikwijls albuminurie optreedt in het laatste stadium der zware vormen, waarbij men gewoonlijk aceton in groote hoeveelheid vindt. Zij gingen ook de pathologische anatomie der nieren van hunne proefdieren na en vergeleken deze met de veranderingen in de nieren van menschen, gestorven in coma diabeticum, zooals die o. a. beschreven zijn door Armanni, Cantani, Ferraro en Ebstein. De veranderingen bleken daarmee geheel identisch te zijn. Albertoni en Pisenti meenen nu, dat het aceton zeer goed de oorzaak der nierveranderingen kan zijn. Wel is waar moesten zij groote doses aceton aan de dieren toedienen, maar vaak waren toch ook kleinere doses reeds voldoende. Ook duurt de acetonuitscheiding bij menschen voort en krijgt de nier dus geen rust. De dieren waren bovendien gezond en er is sprake van reeds zieke menschen.

Ook diaceetzuur gaf albuminurie (Albertoni en Pisenti, v. Jaksch). Mya, die soortgelijke onderzoekingen deed, zegt dat door individueelen aanleg het ook wel eens gebeuren kan, dat de nieren weerstand bieden. Zoo vond hij bij twee lijders aan diabetes geen albuminurie, ofschoon langen tijd de reacties op aceton en diaceetzuur positief waren

(vergelijk Naunyn). Dit wordt bevestigd door Stadelmann, Minkowski en Wolpe op grond van vele gevallen. Ook Albertoni en Pisenti vonden bij hunne dieren verschillenden weerstand tegen aceton en geven dus toe, dat de nephritis en albuminurie bij diabetes niet uitsluitend de bovengenoemde genese behoeft te hebben.

In overeenstemming met hen zegt Stokvis, dat hij in bijna alle gevallen van diabetes met veel aceton in de urine ook duidelijk eiwit vond, maar omgekeerd dikwijls albuminurie zag bij diabetici, wier urine geen spoor aceton of diaceetzuur vertoonde.

Dat Naunyn het niet met de onderzoeken van Albertoni en Pisenti eens is, bleek reeds uit het bovenstaande. Trambusti en Nesti gaan daarentegen geheel met hen mee en meenen zelfs, dat de albuminurie en pathologische nierveranderingen, die zij door toediening van phloridzine bij honden verkregen, aan de werking van het aceton moeten toegeschreven worden.

v. Kossa, die Trambusti en Nesti nawerkte, bestrijdt hunne opvatting, omdat uit zijne proeven bleek, dat de albuminurie dikwijls reeds optreedt, als de dieren nog niet door de phloridzine diabetisch zijn geworden. Zelfs zag hij herhaaldelijk nierveranderingen bij dieren, die gedurende de proef in het geheel geen glycosurie vertoonden.

Alles bij elkaar genomen lijkt mij de meening van Albertoni en Pisenti niet voldoende bevestigd, en doet men het best om in overeenstemming met Naunyn de vraag wat de oorzaak der diabetische albuminurie is, in het midden te laten.

Niet minder moeilijkheden levert de verklaring der bij diabetes voorkomende nephritis op.

De meeste, Naunyn zegt alle, auteurs zijn het er over eens, dat nephritis een frequent verschijnsel bij diabetes is. Griesinger vond nephritis 32 maal bij 64 diabetici, Seegen 20 maal in 30 en Dickens 25 maal in 27 gevallen. Frerichs echter stelt tegenover deze getallen zijne ervaring, dat nephritis bij diabetes zeldzaam is en bovendien meestal afhangt van arteriosclerose of andere bijomstandigheden.

Naunyn geeft de veelvuldigheid van nephritis bij diabetici toe, maar ontkent dat men in zulke gevallen mag spreken van een' »overgang van den diabetes in nephritis," zooals iedereen doet. Hij vindt, dat het meerendeel der in de litteratuur beschreven gevallen volstrekt niet bewijst, dat de nephritis een gevolg van den diabetes is. De nephritis zou zich n. l. zeer goed onaf hankelijk van den eigenlijken diabetes, als een gevolg van arteriosclerose kunnen ontwikkelen, terwijl dan de glycosurie verdwijnt evenals dat bij diabetes zoo dikwijls onder invloed van compliceerende chronische ziekten gebeurt. Ook in het frequent voorkomen der albuminurie ziet Naunyn geen argument voor een' overgang van diabetes in nephritis, want eene dergelijke albuminurie kan zeer sterk zijn en langen tijd bestaan, zonder dat de nieren nephritische veranderingen toonen. Zij geven dan integendeel het gewone beeld der diabetes-nieren, zooals die bijv. door Hansemann beschreven zijn.

Zooveel staat dus wel vast, dat volgens de heer-

schende opvattingen eene groote plaats wordt toegewezen aan de arteriosclerose als oorzaak der bij diabetes optredende nephritis. Ook v. Leyden en Senator hebben hierop de aandacht gevestigd. Volgens Senator vindt men bij diabetische nephritis dan ook meestal niet de zoogenaamde primaire chronische interstitieele nephritis, maar eene arteriosclerotische nierinduratie of niersclerose.

Wij keeren dus weer terug tot Klemperer's voordracht en kunnen al dadelijk vermelden, dat zijne theorie terstond sterk is aangevallen. Wel waren er leden van den Verein für innere Medicin, die zich voorstanders van het bestaan van een' renalen diabetes verklaarden (Senator bijv.), maar de bewijzen van Klemperer werden algemeen onvoldoende geacht.

Het geheele debat zal ik niet weergeven, omdat Klemperer's bedoeling niet terstond door allen begrepen is en men daardoor afdwaalde. De opinies, die mij het meest troffen, zijn de volgende.

Fraenkel stemde toe, dat als een lijder aan diabetes chronische nephritis krijgt, het suikergehalte der urine vaak vermindert. Maar hij betwistte, dat men hieruit zou mogen besluiten tot het bestaan van eene renale glycosurie. Onze organen staan in een zoo groot en onbekend onderling verband, dat men niet zeggen kan, wat eigenlijk gebeurt als de functie van een hunner wegvalt. Diabetes ontstaat door verschillende momenten en als dus bij iemand, die vroeger groote hoeveelheden suiker uitscheidde, de nierfunctie zoo sterk vermindert, dat de epithe-

liën de suiker uit het bloed niet meer kunnen secerneeren, dan kan heel goed ten gevolge der te gelijk hiermee ontstane retentie van andere uitscheidingsproducten in het bloed, de werkzaamheid der parenchymcellen der verschillende organen zoo zeer gewijzigd worden, dat nu de assimilatie van de suiker weer beter dan te voren geschiedt.

De scherpste kritiek op Klemperer's voordracht was die van Magnus-Levy. Zooals reeds medegedeeld is, trachtte Klemperer de juistheid zijner zienswijze te bewijzen door lijders aan chronische nephritis phloridzine te geven. Zijn gedachtengang hierbij was, dat deze nieren zoo beschadigd zouden zijn, dat de niercellen op den prikkel van de phloridzine niet meer konden reageeren en er dus geen glycosurie zou optreden. Werkelijk was in zes der tien gevallen geen suiker in de urine aan te toonen.

Magnus-Levy zeide nu, dat Klemperer ten onrechte de phloridzine bij lijders aan nephritis voor minder werkzaam hield dan bij gezonden. De oorzaak van het door Klemperer gevonden verschil lag alleen in de wijze van toediening. Geeft men n.l. phloridzine per os, zooals Klemperer deed, dan zouden ongeveer evenveel gezonden als nephritici blijken refractair te zijn. Bij subcutane injectie van de phloridzine zag Magnus-Levy èn bij gezonden èn bij lijders aan chronische nephritis steeds glycosurie optreden.

Aan 't einde van het debat verklaarde Klemperer zich door de verschillende theoretische bezwaren

niet overtuigd. Maar hij gaf toe, dat Magnus-Levy's proeven in tegenspraak zijn met zijne opvatting van renalen diabetes; hij wilde deze proeven dus nawerken. Het resultaat hiervan is, voor zoover ik weet, niet gepubliceerd.

In de litteratuur wordt Klemperer's hypothese veel genoemd, maar in de meeste gevallen slechts zeer zijdelings besproken. Meer er op ingaan doet Richter, die Klemperer's conclusie tot het bestaan van een' klinischen renalen diabetes wel wat ver getrokken vindt. Ook de proeven der toediening van phloridzine aan nephritici lijken Richter door het bezwaar van Magnus-Levy niet bewijzend.

Bovendien, zegt hij, was de verwachting van Klemperer, dat hij met phloridzine bij gezonden wel en bij lijders aan chronische nephritis geen glycosurie zou verwekken, niet logisch.

Want ook bij de hoogste graden van nierschrompeling gaat toch nooit al het nierepitheel te gronde, maar blijft nog een gedeelte van dat epitheel functionneeren, waarop dus de phloridzine zou kunnen werken. Volgens Klemperer's theorie zou men dus door middel van phloridzine bij nephritici wel glycosurie moeten krijgen, maar in geringere mate dan bij gezonden.

Zoo gewijzigd is Klemperer's principe opgevat en met proeven bevestigd door Achard en Delamare, die op groote schaal phloridzine subcutaan aan gezonden en nephritici toedienden. Zij vonden, dat bij lijders aan chronische nephritis

haast altijd de glycosurie later optreedt en minder sterk is dan bij gezonden.

Overeenkomstige resultaten verkreeg Richter door toediening van phloridzine aan konijnen, die met aloïne, cantharidine, kaliumchromaat of kaliumoxalaat nephritisch gemaakt waren. Richter houdt dus de aan Klemperer's experimenten ten grondslag liggende gedachte voor volkomen juist.

Het bovenstaande is ook van kracht tegen de conclusie van Schabad, die met kaliumchromaat bij dieren nephritis opwekte en nu eene te voren door phloridzine veroorzaakte glycosurie wel zag verminderen, maar niet zag ophouden. Hij besluit hieruit, dat de nier geen rol bij den phloridzine-diabetes speelt. Terecht zegt Minkowski, dat, zoolang er nog maar een druppel urine werd gesecerneerd, deze ook suikerhoudend moest zijn, en dat juist de vermindering in de suikeruitscheiding een positief bewijs is voor de werking der phloridzine op de nier.

Eene uitvoerige beschouwing over renalen diabetes vindt men bij N a u n y n. In het geval van K l e m p e r e r vindt hij het verdwijnen der glycosurie en de bestaande tolerantie voor suiker geen argument voor renalen diabetes. Daarvoor ziet men te dikwijls, dat door elke cachexie, die bij diabetes optreedt, ook zonder nephritis, de suikeruitscheiding sterk vermindert en zelfs verdwijnt. Daarbij neemt dan ook de tolerantie voor koolhydraten sterk toe en mist men eveneens de hyperglycaemie, die anders na toediening van koolhydraten optreedt. Hij is dan ook geneigd

Klemperer's geval alleen als een' marantischen diabetes-lijder op te vatten.

Toch vindt Naunyn, dat veel voor het bestaan van een' renalen diabetes pleit. Vooreerst de gevallen, waarin naast morbus Brightii een diabetes optreedt. Maar er mag alleen sprake zijn van echten chronischen morbus Brightii, liefst nieratrofie, en niet van stuwingsalbuminurie, arteriosclerotische nephritis of diabetische albuminurie. Bovendien moet ook de nephritis aan den diabetes voorafgaan. Gevallen, die aan deze eischen voldoen, zijn volgens Naunyn zeer zeldzaam, Hij citeert er drie. Een geval van Bence-Jones met jarenlange uitscheiding van eiwit en suiker, waarin bij obductie Brightsche nierontsteking werd gevonden; een geval van Dickinson, waarin duidelijk de nephritis aan den diabetes voorafging, en een geval van Küchenmeister, waarbij men nieratrofie met talrijke cysten vond.

Naunyn geeft uit eigen ervaring nog drie niet geheel zekere gevallen. Terecht merkt Naunyn op, dat het vreemd is, dat zich bij menschen, die aan de cachexie van een' morbus Brightii lijden, een diabetes kan ontwikkelen, terwijl juist de diabetische glycosurie onder den invloed van eene optredende cachexie pleegt te verdwijnen.

Als tweede argument voor renalen diabetes voert Naunyn aan het veelvuldig optreden van glycosurie bij nierbloeding, waarvan hij drie gevallen zag. Geheel zuiver zijn deze gevallen echter niet, omdat de eerste twee patienten aan urolithiasis (jicht) leden; in het derde geval bestond een niertumor,

maar bovendien waarschijnlijk levercirrhose, waaraan ook de tweede patient lijdende was. Daar bij jicht en cirrhosis hepatis glycosurie kan voorkomen, behoeft dus de nierbloeding niet de oorzaak der suikeruitscheiding geweest te zijn.

In de derde plaats vermeldt Naunyn de glycosurie, die bij tropische chylurie voorkomt en die men ook bij Frerichs genoemd vindt. Naunyn haalt gevallen aan van Morison, Habershon en Pavy, waarin zeker chylurie en diabetes bestonden, en gevallen van Brieger van chylurie zonder glycosurie. Zonder eene verklaring te weten, vindt Naunyn de combinatie te frequent om toevallig te zijn en zegt ook, dat het suikergehalte der lymphe te klein is om de glycosurie door eenvoudige vermenging van urine en lymphe te verklaren.

Als voorbeeld van een' renalen diabetes noemen sommige auteurs ook de experimenten van Jacobi, waarvan ik hier de bespreking laat volgen.

Jacobi veroorzaakte bij konijnen door toediening van coffeïne-sulfozuur, coffeïnum natrobenzoicum en theobromine-natriumsalicylaat (= diuretine) eene sterk vermeerderde diurese met glycosurie. Hij verkreeg dit resultaat alleen indien hij veel vloeistof en koolhydraten toevoerde. Deed hij dit niet dan werd de diurese slechts weinig verhoogd en verscheen geen suiker in de urine.

Hij overtuigde zich, dat de glycosurie niet van de voeding alleen afhing, dus niet uitsluitend alimentair was; ook den invloed van het vastbinden en het operatief ingrijpen bij de intraveneuse injectie-

ties sloot hij uit. Zooals men weet, zagen n.l. Böhm en Hoffmann glycosurie optreden bij op de plank gebonden katten.

Jacobi gaf zijne preparaten intraveneus, subcutaan of per os. Gebruikte hij stoffen, die zuur waren, dan werden zij eerst geneutraliseerd, om niets te vreezen te hebben van de glycosurie door zuren veroorzaakt, zooals Richter, Naunyn, Frerichs, Goltz en Pavy die hebben beschreven na toediening van zoutzuur, zwavelzuur, melkzuur en phosphorzuur.

Zooals gezegd verkreeg Jacobi de sterke diurese en de glycosurie alleen bij rijkelijke koolhydraatvoeding. Hadden de dieren twee dagen gevast, dan vertoonden zij geen sterke diurese en geen glycosurie. Gaf hij daarentegen volop wortels (Rüben)¹⁾ aan de dieren, of veel water met riet-suiker, dan trad onder invloed der diuretica suiker in de urine op tegelijk met de volle ontwikkeling der diuretische werking. Was nu eenmaal de weg voor de suiker in de urine geopend, dan ging zij ook nog in deze over al daalde de diurese tot een punt, waarbij anders geen suiker overging.

Jacobi besluit nu uit zijne proeven, dat bij de door hem toegediende stoffen de suikeruitscheiding

¹⁾ Ik weet wat weisse, gelbe of rothe Rüben zijn. De betekenis van Rüben zonder meer kon ik echter niet te weten komen. In Fransche en Italiaansche publicaties wordt het als beetwortel vertaald. Bij ons te lande worden konijnen veelal met worteltjes (peen, (Möhre)) gevoed; of dit in 't buitenland ook gebeurt weet ik niet. De kwestie is overigens niet van overwegend belang, omdat al deze wortelsoorten veel suiker bevatten.

evenredig is met de diuretische werking en wel zoo, dat, als er genoeg suiker in het bloed is, deze in de urine overgaat, zoodra door een dezer diuretica eene sterke vermeerdering van den secretiestroom in de nieren veroorzaakt wordt. Door de voeding met veel wortels zou dan de ophooping van het voor uitscheiding disponibele water en suiker in 't organisme begunstigd worden. Jacobi noemt deze glycosurie een' waren nierdiabetes, omdat zij hare oorzaak alleen in eene verhoogde secretie vindt. Als verwant met zijne onderzoekingen noemt Jacobi de proeven van Bock en Hoffmann, die glycosurie opwekten door infusie van groote hoeveelheden 1% keukenzoutoplossing.

Deze laatste proeven voorloopig buiten beschouwing latende, stel ik voorop, dat ik op de groote verdienste van Jacobi's onderzoek niet gaarne iets zou willen afdoen, maar dat ik het met zijne theoretische conclusies geenszins eens ben. Mijns inziens moet men onder »waren nierdiabetes,» waarvan Jacobi spreekt, iets anders verstaan.

Ten slotte is natuurlijk elke diabetes gedeeltelijk renaal, d. w. z. komt de suiker door de nieren in de urine. Maar de definitie van »waren renalen diabetes» lijkt mij veel juister, zooals Klemperer die geeft (cf. p. 3).

Er mag dus volgens Klemperer, en m. i. terecht, alleen van renalen diabetes gesproken worden, indien geen enkel orgaan den nieren aanleiding geeft suiker uit te scheiden, met andere woorden het bloedsuikergehalte mag niet verhoogd zijn. Eerst

dan mag men aannemen, dat de nieren primair de suiker in de urine doen overgaan.

En Jacobi zegt zelf, dat hij zich den invloed der voeding verklaart door vermeerderden suikerrijkdom van het bloed. Of nu het bloedsuikergehalte verhoogd wordt door eene aandoening van lever of pancreas of door sterke suikervoeding komt natuurlijk op hetzelfde neer; in al deze gevallen hangt de glycosurie slechts secundair van de nier af. Geheel ten onrechte noemt dus bijv. E bstein de phloridzineglycosurie (waarbij het bloedsuikergehalte niet verhoogd is) en de experimenten van Jacobi in één adem als voorbeelden van renalen diabetes.

Hetgeen wij boven zeiden is daarentegen in overeenstemming met Naunyn, die, hoewel niet vreemd aan de gedachte, dat de Jacobi'sche glycosurie van de sterke diurese afhangt, bij Jacobi's proeven het bloedsuikergehalte wil onderzocht hebben en alleen van renalen diabetes wil spreken als hyperglycaemie is uitgesloten.

De bij Jacobi's experimenten bestaande invloed der voeding is niet aanwezig bij eene klinische observatie van Neumann.

Een patient met insufficiëntie der aortakleppen en endarteriitis der arteriae coronariae werd sterk geïncompenseerd opgenomen. De diurese was zeer laag. Digitalis, valeriaan, aether konden ze niet hooger brengen dan 400—800 c.c. De patient kreeg nu gedurende 4 dagen 4 gr. diuretine d.d. De diurese werd successievelijk 900, 2600, 3700 en 6400 c.c. Neumann liet toen de diuretine weg, de diurese

zonk tot 700 c.c. Weder werd diuretine toegediend, met gevolg dat de hoeveelheid urine steeg tot 5000 c.c. Opnieuw weggelaten, daling tot 600 c.c. Gedurende de diuretine-werking werd 's nachts tienmaal zooveel urine gesecerneerd als over dag; het maximum der secretie lag in den tijd na middernacht.

Het eigenaardige was nu, dat, wanneer de patient diuretine gebruikt had, in de nachturine suiker was aan te toonen.

Werd de diuretine weggelaten, dan bevatte de nachturine van den volgenden dag nog suiker; den daarop volgenden dag was de suiker te gelijk met de polyurie verdwenen. De dagurine, die, hoewel niet zoo sterk, toch ook door de diuretine vermeerderde, was steeds vrij van suiker.

Neumann zegt zich voor de verklaring geheel aan te sluiten bij Jacobi. Hij gelooft, dat voor het tot stand komen van eene pathologische glycosurie, ook bij menschen onder den invloed van diuretica, een verhoogd suikergehalte van het bloed noodig is. Hij heeft n.l. ook bij andere patienten proeven met diuretine genomen ¹⁾, (één geval van multiple darmtumoren, twee gevallen van schrom-

¹⁾ Ook Naunyn heeft bij vele patienten met verhoogde diurese, tot 10 liter per dag, naar suiker gezocht, maar het nooit gevonden.

Klemperer gaf coffeïne-preparaten aan menschen na hun eerst veel koolhydraten toegediend te hebben; zij kregen glycosurie. Ook na gebruik van digitalis door hartlijders vond hij suiker in de urine mits eerst veel koolhydraten gegeven waren.

Strauss daarentegen, die patienten met stuwingsstoestanden diuretine en suiker gaf, zag nooit suiker in de urine optreden.

pelnieren en twee gevallen van intermitteerende albuminurie) en in geen dezer gevallen heeft hij suiker gevonden. Hij meent dus, dat door de hartsinsufficiëntie suiker in het bloed was opgehoopt, die door de nieren werd uitgescheiden, wanneer de urinehoeveelheid door diuretine buitengewoon verhoogd werd.

Ik vind deze verklaring van Neumann verre van fraai. Zooals boven gezegd ben ik het oneens met de m. i. onjuiste conclusie van Jacobi, dat zijne experimenten het bestaan van eenen waren renalen diabetes zouden bewijzen. Maar overigens vat Jacobi zijne proeven juist op, door de veronderstelling, dat de rijkelijke koolhydraatvoeding eene hyperglycaemie zou veroorzaken.

Neumann daarentegen stelt voorop, dat er om zijne glycosurie mogelijk te doen zijn, ook eene hyperglycaemie moet wezen — hetgeen toch bijv. hij den phloridzine-diabetes niet het geval is — en wil nu dat door de hartsinsufficiëntie suiker in het bloed is opgehoopt. Dat door koolhydraatvoeding, zooals bij Jacobi, hyperglycaemie wordt verkregen, is genoeg bekend; dat echter eene slechte hartswerking suiker in het bloed ophoopt, heb ik nergens vermeld gevonden en lijkt mij ook niet waarschijnlijk genoeg om zoo maar aan te nemen.

Veel liever zou ik in Neumann's plaats het wat minder met Jacobi eens geweest zijn en er op gewezen hebben, dat in zijn (Neumann's) geval, men met veel meer recht van een' renalen diabetes mag spreken, omdat de invloed der voeding is uit-

gesloten en er dus geen reden is om eene hyperglycaemie aan te nemen.

Een' geheel anderen kijk krijgt men echter op de mededeelingen van Jacobi en Neumann door het opstel van Richter »Diuretica und Glycosurie.»

Laat ik beginnen met te zeggen, dat Richter Jacobi's proeven geheel bevestigt, maar er dadelijk aan toevoegen, dat hij ze totaal anders verklaart.

Hij stelde zich n. l. de volgende vraag: »Staat de door diuretine en verwante preparaten veroorzaakte glycosurie in verband met de polyurie en wordt zij ook door andere diuretica te voorschijn geroepen?»

Hij beproefde nu natrium nitricum, natrium chloratum en natrium aceticum en verkreeg met geen dezer glycosurie. Ureum gaf in 2 van 12 gevallen eene zeer lichte suikeruitscheiding. Van de eigenlijke diuretica, die in tegenstelling met digitalis en andere direct op de nieren werken, zijn het dus alleen de coffeïne-preparaten, die gelijktijdig polyurie en glycosurie geven.

Richter kwam nu op het vermoeden, dat de glycosurie veroorzakende werking van diuretine en verwante preparaten afgescheiden zou zijn van de diuretische werking.

Om dit verder na te gaan deed hij bloedsuikerbepalingen bij konijnen onder verschillende omstandigheden. Door sterke koolhydraatvoeding vond hij eene vermeerdering van het bloedsuikergehalte met hoogstens 30 %. Diende hij echter

bovendien diuretine toe, dan vermeerderde het bloedsuikergehalte met 80 %.

Richter vindt dus, dat van een' renalen diabetes in dezen geen sprake kan zijn. Indien n.l. de nier actief de suiker aan het bloed onttrok, zooals bij den phloridzine-diabetes, moest het bloedsuikergehalte niet vermeerderd, maar hoogstens normaal, liefst verminderd zijn. Maar ook eene meer passieve functie der nier onder invloed der diuretica, zooals Klemperer aanneemt, acht Richter onjuist. Want waarom geven andere diuretica dan geen glycosurie en hoe verklaart men dat de diuretine de door koolhydraatvoeding bewerkte hyperglycae-mie nog zoo sterk doet toenemen?

Richter vestigde nu zijne aandacht op de lever en kwam na verschillende proeven en redeneeringen, waarvan de beschrijving mij te ver zou doen afdwalen, tot de conclusie, dat de glycosurie, die door diuretine en andere stoffen der coffeïnegroep onstaat, onafhankelijk is van de diurese en behoort tot de groote groep der zoogenaamde hepatogene glycosurieën, die tot stand komen doordat de lever buiten staat gesteld wordt, langer als reservoir voor de als glycogeen vastgelegde koolhydraten te dienen.

Tegen het laatste deel van Richter's betoog zijn, zooals hij zelf toegeeft, nogal bezwaren in te brengen. Hij wordt o. a. door Schupfer bestreden. Gelijk boven gezegd, laten wij het buiten bespreking, omdat dit ons te ver zou voeren en het voor ons doel niet noodig is.

Want of Richter onomstootelijk bewezen heeft,

dat de diuretine-diabetes van de lever afhangt of niet, zeker is, dat hij het renale karakter van Jacobi's glycosurie afdoende heeft bestreden. Hoe verschillend dus Klemperer en Richter ook de kwestie opvatten, wij kunnen volstaan met op grond hunner redeneeringen de experimenteele Jacobi'sche glycosurie niet als voorbeeld van renalen diabetes te erkennen.

Nog een enkel woord over de proeven van Bock en Hoffmann. Zij verwekten bij konijnen eene zwakke glycosurie door intraërterieele (niet intraveneuse, zooals men bij haast alle auteurs vindt vermeld) infusie van groote hoeveelheden 1 % keukenzoutoplossing. Na ongeveer zes uur hield deze suikeruitscheiding op, ook al werd de infusie voortgezet. In de urine was dikwijls eiwit en tegen het einde der proef vaak bloed aan te toonen.

Het bloedsuikergehalte was verhoogd (Schupfer, Naunyn, Munch), de lever na afloop der proef steeds geheel vrij van glycogeen. Brak men de proef af gedurende de glycosurie, dan was nog glycogeen in de lever aan te toonen; werd het dier gedood zoodra de suikeruitscheiding ophield, dan vond men geen spoor glycogeen meer.

Er bestaat dus alle reden om, evenals Bock en Hoffmann zelf reeds deden, deze glycosurie als eene hepatogene op te vatten.

Veel eerder komen als voorbeeld van renale glycosurie de proeven van Richter met cantharidine in aanmerking.

Door kleine doses cantharidine, variërend tus-

schen 0,0005 en 0,0025 gr. verwekte hij bij konijnen, tegelijk met eene niet zeer sterke albuminurie, eene glycosurie van hoogstens 1%. (Eénmaal vond hij 2,8%). Het suikergehalte van het bloed was regelmatig, hoewel niet sterk, verhoogd.

Richter concludeert, dat de cantharidine de nier-epitheliën zóó beschadigt, dat zij bij eene geringe vermeerdering van de suiker in het bloed, de suiker niet meer kunnen tegenhouden.

Als dit waar is en dus de cantharidine een andere plaats inneemt dan bijv. diuretine, sublimaat en de vele andere glycosurie gevende stoffen, dan blijft toch vreemd, waarom bij cantharidine-diabetes steeds eene hyperglycaemie, al is deze ook gering, optreedt.

Want was deze cantharidine-diabetes een zuiver renale, m. a. w. was het suikerverlies langs de nier het primaire bij dezen vorm van glycosurie. dan zou men, evenals bij den phloridzine-diabetes, eene vermindering, hoogstens een gelijk blijven van het bloed-suikergehalte verwachten.

Richter's proeven hebben nog het nadeel, dat slechts het resultaat, niet eene nauwkeurige beschrijving, is medegedeeld.

Maar vooral het bezwaar der stijging van het suikergehalte van het bloed, maakt dat de cantharidine-glycosurie niet een zuiver voorbeeld van renalen diabetes kan genoemd worden.

Tot welke conclusie komen wij dus uit al het voorafgaande? Vooreerst dat het klinische verschijnsel: het optreden van albumen in de urine van een'

diabeticus bij gelijktijdig verdwijnen der glycosurie, uit te veel verschillende oorzaken kan voortkomen, dan dat het 't bestaan van een' renalen diabetes zou bewijzen.

Wat nu vervolgens de overige klinische argumenten voor renalen diabetes betreft, n.l. de diabetes optredend naast reeds bestaanden morbus Brightii, de combinaties van glycosurie met nierbloeding of chylurie, wij kunnen daarin niet meer dan eene aansporing zien om het idee van nierdiabetes niet op te geven, maar vinden de gevallen òf te onvoldoende beschreven, òf te veel gecompliceerd met andere omstandigheden, om niet reikhalzend naar meer directe en zekerder aanwijzingen voor het bestaan van renalen diabetes uit te zien.

Deze zijn voorloopig alleen van experimenteelen kant te verwachten en na het bespreken van Jacobi's en verwante glycosurieën, wordt de weg van dit proefschrift van zelf geleid naar den reeds eenige malen terloops genoemden phloridzine-diabetes.

Voor het renale karakter der phloridzine-glycosurie hebben wij in het bovenstaande reeds een argument leeren kennen, n.l. de resultaten van Achard en Delamare, die door phloridzine bij lijders aan chronische nephritis eene later optredende en minder sterke glycosurie zagen tot stand komen dan bij gezonden.

TWEEDE HOOFDSTUK.

Onderzoekingen over phloridzine-diabetes.

De Koninck bereidde in 1835 de phloridzine uit den wortelbast van appel-, pere-, kerse- en pruimeboomen. Den naam stelde hij samen uit $\phi\lambda\omicron\iota\delta\varsigma$ (bast) en $\rho\iota\zeta\alpha$ (wortel), zoodat de schrijfwijze feitelijk phloeorrhidzine, hoogstens phlorrhidzine zijn moest, zooals hij zelf en na hem v. Kossa opmerkt, in tegenstelling met de door K $\ddot{u}$ lz en W r i g h t foutief voorgestelde spelling phlorhidzine ¹⁾).

Het zijn geelwitte, zachte, glanzende kristallen, makkelijk oplosbaar in alcohol en heet water, zeer weinig oplosbaar in aether ²⁾ en koud water. Het is linksdraaiend. Het smeltpunt ligt bij 108°, kookpunt bij 177°. Bij 193° wordt het ontleed.

De Koninck zag er een krachtig middel tegen malaria in.

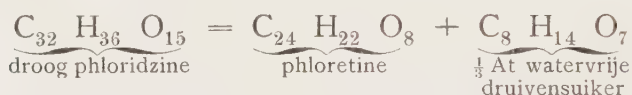
Stass ging de scheikundige samenstelling nauw-

¹⁾ Wij zullen intusschen de algemeen gebruikelijke schrijfwijze »phloridzine» volgen.

²⁾ In zijne eerste publicatie noemt D. K. de phloridzine ten onrechte oplosbaar in aether.

keuriger ¹⁾ na en beschreef de splitsing van phloridzine door verdunde zuren in phloretine en phlorose, welke laatste vrijwel met dextrose overeenkomt. Phloretine is wit, bijna onoplosbaar in koud, zeer weinig oplosbaar in heet water en in aether, goed oplosbaar in alcohol. Het smelt bij 180° (volgens Weyl bij 253—255°) en wordt bij hogere temperaturen ontleed.

De formule der splitsing van phloridzine in phloretine en suiker geeft Stass aldus:



Volgens v. Mering (en ook Weyl) is de formule van phloridzine $C_{21} H_{24} O_{10}$. Dezelfde formule vindt men bij Trambusti en Nesti, die het ook met v. Mering eens zijn wat de splitsing betreft, n. l.:



Met het oog op deze formules is het vreemd, dat Moritz en Prausnitz, Lusk, Cremer en Ritter aangeven, dat de phloridzine overeenkomstig de moleculairgewichten bij splitsing 38,1% phloretine oplevert. v. Mering sprak op het Congress für innere Medicin van 40%, maar dit was waarschijnlijk om een rond getal te noemen. Ik vond volgens v. Mering's formule 39,6% en volgens die van Stass 33,6%. In de opstellen van Moritz en Prausnitz, enz. wordt geen formule vermeld.

¹⁾ Hij wordt echter bestreden, o. a. door Liebig.

Moritz en Prausnitz zeggen zelfs, dat de formule nog onzeker is. Ik kan dus niet nagaan, op welke wijze zij aan hun getal 38,1 gekomen zijn¹⁾. Voor mijne latere berekeningen gebruikte ik 39,6, gevonden volgens v. Mering's formule.

Door koken met kali valt phloretine uiteen in phloretine-zuur ($C_9 H_{10} O_3$) en phloroglucine ($C_6 H_6 O_3$) (Hlasiwetz).

v. Mering opende de rij zijner publicaties over phloridzine op het V^e en VI^e Congress f. innere Medicin in 1886 en 1887, gevolgd door twee opstellen in het Ztschrft. f. klin. Med. in 1888 en 1889. ²⁾

Door toediening per os van 1 gram phloridzine per kilo dier, zag v. Mering bij honden na eenige uren suiker in de urine optreden. Hij bereidde de suiker in substantie uit de gesecerneerde urine. De voeding had geen invloed op de hoeveelheid uitgescheiden suiker; de dieren konden weken lang met vleesch of met koolhydraten gevoed zijn, zonder dat verschil in de sterkte der glycosurie was op te merken.

Ook bij dieren, die geen glycogeen meer in de lever of spieren hadden, doordat zij 8, 16 of 20 dagen hadden gevast, gaf de phloridzine glycosurie.

Door phosphorvergiftiging ontstaat eene sterke

¹⁾ Later heb ik dit kunnen verklaren. Men vindt 38,1 % volgens de in Richter's Organische Chemie gegeven formule der splitsing:



²⁾ Onder het laatste opstel staat ten onrechte: »Fortsetzung folgt.»

vetlever, die nagenoeg geheel ophoudt te functioneeren. Na een' hond op deze wijze vergiftigd te hebben, diende v. Mering phloridzine toe en zag sterke suikeruitscheiding.

Uit bovenstaande proeven bleek dus, dat in tegenstelling met de glycosurieën door amylnitriet, curare, kooloxyde en de piqûre, die alleen optreden als er glycogeen in de lever is, phloridzine ook bij glycogeenrijke lever diabetes veroorzaakt.

Ook bij ganzen, die 2 à 3 dagen gevestigd hadden en bij wie of de levervaten onderbonden waren, of de geheele lever geëxstirpeerd was, werd na toediening van phloridzine suiker in de urine verkregen.

Laat men honden 5 à 6 dagen vasten dan is de stikstofuitscheiding eene constante geworden. Gaf v. Mering nu phloridzine dan verkreeg hij behalve de glycosurie eene vermeerdering der stikstofuitscheiding met 33 %. Bij soortgelijke proeven zag v. Mering zelfs eene vermeerdering met 50—100 %. Bij dieren, die met vleesch en vet gevoed werden, werd de stikstofuitscheiding door phloridzine niet veranderd.

Het bloedsuikergehalte, herhaaldelijk onderzocht gedurende eene glycosurie van 10—15 %, was steeds verminderd.

v. Mering zag in de phloridzine ook een middel om dieren glycogeenrijke te maken. Hij liet een' hond 2 dagen vasten, gaf dan 1 gr. phloridzine per kilo lichaamsgewicht en wachtte 2 à 3 dagen tot de glycosurie ophield. Noch in de lever, noch in de spieren was nu glycogeen aan te toonen. Een

hond op deze wijze behandeld, dus zonder glycogeen, kreeg nu opnieuw phloridzine en vertoonde daarna eene glycosurie van 19%. ¹⁾ Deze suiker kon dus slechts uit eiwit of vet voortkomen. Op verschillende gronden, wier bespreking ons te ver zou voeren, stelde v. Mering het eiwit voor de suikerleverantie aansprakelijk.

Aceton en oxyboterzuur vond v. Mering dikwijls in de urine bij phloridzine-diabetes.

Bij konijnen zag v. Mering veel minder effect. Een konijn van 2 kilo kreeg 2 gr. phloridzine en vertoonde geen glycosurie; na 4 gr. phloridzine scheidde het slechts 3 gr. suiker uit.

Subcutane toediening van phloridzine aan menschen en honden gaf eveneens glycosurie, die echter korter duurde. Van de splitsingsproducten van de phloridzine deed phloretine suiker in de urine optreden, phloretinezuur en phloroglucine niet.

Met het oog op de bijna 40% suiker, die uit phloridzine door splitsing te verkrijgen is, vroeg Hoffmann aan v. Mering, of de glycosurie niet alleen van deze in de phloridzine aanwezige suiker afhing. v. Mering toonde echter aan, dat hij 4 à 5 maal zooveel suiker in de urine vond als de phloridzine door splitsing had kunnen leveren. Moritz en Prausnitz e. a. bevestigen dit. Bovendien, zeide

¹⁾ Later bleek v. Mering, dat zijne wijze van glycogeen-vrij-maken niet afdoende was. Wel wordt door phloridzine-toediening en vasten eene sterkere vermindering van het glycogeen verkregen dan door vasten alleen. De zoo even genoemde proef heeft dus slechts betrekkelijke waarde.

v. Mering, is er na toediening per os onveranderd phloridzine in urine en faeces aan te toonen.

Van de urine is dit zeker waar, al wil Lusk het ook ontkennen. Cremer, die verschillende reacties op phloridzine beschreef en reagentiën aangaf om de phloridzine op te lossen, uit te schudden of neer te slaan, bereidde ook de phloridzine in substantie uit de urine. Wat de faeces aangaat, is de zaak echter anders gesteld. Moritz en Prausnitz voegden bij faeces eene bekende hoeveelheid phloridzine. Na met alcohol geëxtraheerd te hebben, maakten zij door koken met zwavelzuur de suiker vrij en bepaalden deze. Zij vonden op deze wijze de phloridzine nagenoeg quantitatief terug. Nu gaven zij een' hond van 6 kilo 6 gram phloridzine per os en konden geen spoor phloridzine in de faeces aantoonen. Zij besluiten dus, dat de phloridzine in het darmkanaal volkomen geresorbeerd wordt.

Deze nauwkeurige mededeeling van Moritz en Prausnitz staat natuurlijk in bewijskracht verre boven v. Mering's losse opmerking, dat er wel phloridzine in de faeces zou te vinden zijn. v. Mering beschrijft nòch het experiment, nòch de gebruikte reacties op phloridzine. En het is juist zeer wel mogelijk, dat v. Mering zich door zijne reacties heeft laten misleiden. De meest gebruikelijke reactie op phloridzine is die met ijzerchloride, waardoor eene donkerbruine verkleuring ontstaat, die bij verdunning meer violet wordt. Phloretine geeft dezelfde reactie, alleen is de violette tint wat sterker. Bij het onderzoek van faeces is deze

reactie echter geheel onbetrouwbaar, omdat zij door vele andere, in faeces normaliter voorkomende stoffen gegeven wordt. Ditzelfde geldt van de gewijzigde Günzburg'sche reactie met alcoholische vanillineoplossing en zoutzuur, die met phloridzinehoudende urine bij verhitting eene fraaie roode verkleuring geven. Moritz en Prausnitz, die in 't bijzonder op de bruikbaarheid dezer reactie wijzen, waarschuwen haar niet op faeces toe te passen, omdat zij daarbij dikwijls positieven uitslag zagen bij niet-aanwezigheid van phloridzine.

In het algemeen gesproken zijn v. Mering's onderzoekingen van alle kanten geheel bevestigd geworden. Verscheidene uitvoerige publicaties verschenen in korten tijd.

Zoo een stuk van Moritz en Prausnitz, die eene correctie voorstellen wat betreft den invloed der voeding op de phloridzine-glycosurie. Volgens hen is n.l. de in toto verstrekte hoeveelheid voedsel wel van invloed op de grootte der suikeruitscheiding. v. Mering spreekt dit trouwens niet tegen, maar wijst alleen op het feit, dat de aard van het voedsel, n.l. eiwit, vet of koolhydraten de grootte der glycosurie niet beheerscht.

Zijne eerst aangegeven methode om in korten tijd honden door middel van phloridzine glycogeenvrij te maken, heeft, zooals boven gezegd, v. Mering zelf reeds herroepen. Ook Külz en Wright, Zuntz en Prausnitz hebben deze eerste bewering van v. Mering bestreden, Külz en Wright zelfs met ongemotiveerde heftigheid.

Op de vele beschouwingen over de stofwisseling bij phloridzine-diabetes, zooals die bij de reeds genoemde auteurs en nog zoovele anderen gevonden worden, gaan wij niet in.

Voor het dierexperiment hebben Cremer en Ritter groote verdiensten. Het opwekken der phloridzine-glycosurie bij konijnen, kippen en kikvorschen was door v. Mering en Külz en Wright beproefd met weinig succes. Cremer en Ritter gaven aan, hoe men regelmatig bij konijnen en kippen glycosurie kan opwekken door de phloridzine in alcalische oplossing (met soda) subcutaan toe te dienen. Bij kikvorschen gelukt het volgens Cremer alleen, wanneer men de rug huid inknipt, de phloridzine in substantie binnen brengt en de wond weer hecht. Van konijnen vermeldt Lusk nog, dat de uitwerking van gelijke doses phloridzine zeer wisselt naar de individualiteit der dieren.

Van het meeste gewicht zijn de phloridzine-experimenten van Minkowski, voor wien het in zijne schitterende verhandeling over experimenteelen diabetes door pancreas-exstirpatie van belang was te bewijzen, dat deze glycosurie eene geheel andere is als de door phloridzine veroorzaakte.

Hij deed dit door de volgende argumenten :

- 1^e Phloridzine veroorzaakt glycosurie ook bij dieren, die na pancreas-exstirpatie niet diabetisch worden (bijv. sommige vogels).
- 2^e Heeft men door pancreas-exstirpatie diabetes bij honden opgewekt, dan veroorzaakt de toe-

diening van phloridzine eene stijging van het suikergehalte der urine

- 3^e Het suikergehalte van het bloed is bij den phloridzine-diabetes steeds verminderd, bij de glycosurie door wegname van het pancreas steeds vermeerderd.
- 4^e Neemt men bij honden, die door pancreas-exstirpatie diabetisch zijn geworden, de nieren weg, dan wordt de hyperglycaemie veel sterker; bij phloridzine-diabetes veroorzaakt de exstirpatie der nieren slechts eene kleine, niet boven het normale komende stijging van het bloedsuikergehalte.

Wij hebben nu enkele gegevens over den phloridzine-diabetes meegedeeld; de verdere bijzonderheden bespreken wij van zelf bij de nu volgende beschouwingen over de theorieën, die de phloridzine-glycosurie verklaren moeten.

v. Mering zag reeds zeer spoedig het principiële onderscheid tusschen den phloridzine-diabetes en de tot dusver bekende glycosurieën. Vóór zijne experimenten stelde men zich geen glycosurie voor zonder eene hyperglycaemie en bij den phloridzine-diabetes bleek deze juist te ontbreken.

In het bijzonder legde v. Mering zich er op toe aan te toonen, dat de lever bij deze glycosurie geen rol speelt. Daarvoor dienden zijne boven vermelde proeven op uitgehongerde dieren, wier lever en spieren vrij van glycogeen waren en die toch op de phloridzine-toediening met glycosurie reageerden.

Eveneens verkreeg hij positieve resultaten bij honden, na door phosphorvergiftiging de lever gedeutereerd te hebben en bij ganzen na exstirpatie van de lever. Zijne resultaten vinden eene bevestiging in de proeven van Pick, die bij honden de lever verwoestte door infusie van zwavelzuur en de phloridzine-werking onverzwakt zag optreden. Zoo ook Thiel, die bij eenden de lever wegnam en hierna met phloridzine glycosurie kon opwekken. Dit is te belangrijker, omdat Minkowski deze dieren door pancreasexstirpatie niet diabetisch kon maken.¹⁾

Door de reeds vermelde experimenten van Minkowski is de invloed van het pancreas eveneens buitengesloten, en het kost dus geen moeite met v. Mering mee te gaan en het aangrijpingspunt der phloridzine-werking in de nieren te zoeken.

Behalve deze negatieve bewijzen noemde ik reeds als directe, positieve argumenten voor het renale karakter van den phloridzine-diabetes de onderzoekingen van Achard en Delamare en bovenal het ontbreken der hyperglycaemie, ook na exstirpatie der nieren.

Door velen, o. a. Klemperer, Naunyn, v. Noorden, Ebstein, Munch, enz., wordt ook de later te bespreken proef van Zuntz onder de bewijzen opgenomen. Zooals blijken zal hebben wij redenen om dit niet te doen.

¹⁾ Op vele plaatsen in de litteratuur vindt men vermeld, dat Langendorff hetzelfde resultaat bij kikvorschen zou verkregen hebben. Külz en Wright hebben deze op eene drukfout berustende mededeeling weerlegd.

Het niet verhoogd zijn van het bloedsuikergehalte is zonder twijfel het gewichtigste punt bij den phloridzine-diabetes. Gelijk bij de bespreking van Jacobi's proeven reeds gezegd is, moet men het suikergehalte van het bloed beschouwen als den verklikker, die aangeeft of in het organisme buiten de nier eene oorzaak voor de glycosurie te vinden is of niet. Ontbreekt de hyperglycaemie dan kan men besluiten, dat tot op 't oogenblik dat het bloed in de nier komt, er geen reden is waarom er suiker in de urine zou optreden, en moet dus de glycosurie geheel aan dit orgaan geweten worden.

Indien de physiologische chemie zich onsterfelijke verdienste tegenover de medische wetenschap wilde verwerven, zou zij dit misschien niet beter kunnen doen dan door het aangeven van eene goede, klinisch uitvoerbare methode voor quantitatieve bloedsuikerbepaling. Aan goeden wil heeft het trouwens bij onze hulpwetenschap — gelijk wij ze van medisch standpunt beschouwen — niet ontbroken, en van meer dan één physiologisch tijdschrift is aflevering op aflevering met uitvoerige opstellen over dit onderwerp verschenen. Maar hoe gering is het praktisch nut van al dezen arbeid ten slotte voor hem, wiens wetenschappelijke aspiraties in dezen niet verder gaan dan het verlangen om het bloedsuikergehalte bij zijne experimenten nauwkeurig uit kleine hoeveelheden bloed te kunnen bepalen.

De groote waarde van telkens slechts weinig bloed noodig te hebben volgt duidelijk uit de onderzoekingen, die Schenck in bevestiging van Claude

Bernard en v. Mering instelde. Onderwerpt men n.l. konijnen aan bloedonttrekkingen van ± 25 c.c. met onderlinge tusschenruimten van 15 min.—2 uur, dan stijgt het bloedsuikergehalte aanzienlijk. Wacht men 2 uur of langer tusschen eerste en tweede bloedonttrekking, dan is de stijging veel minder, maar bij vele proeven komt het er juist op aan in betrekkelijk korten tijd herhaaldelijk het suikergehalte te kunnen bepalen. Hoe kleiner men nu de hoeveelheid bloed, die voor elk onderzoek onttrokken wordt, kan nemen, des te minder storend zal zich de hieruit voortkomende invloed op het suikergehalte doen gevoelen.

Voor bepalingen bij menschen moet men bovendien bedenken, dat kleine hoeveelheden bloed vrij gemakkelijk te verkrijgen zijn, bijv. met een Pravaz'spuitje uit eene hand- of armvene; heeft men echter grootere hoeveelheden noodig, dan moet men of eene venaesectie doen, hetgeen nog al bezwaren heeft, of koppen zetten (zooals bijv. Pav y en Seegen deden), waardoor het bloed met onbekende hoeveelheden lympe verdund wordt.

Daarom ligt er een zeer verdienstelijk principe in de bloedsuikerbepaling van Marie en Le Goff. Dezen zogen met een' Pravaz 1 c.c. bloed uit eene armvene, schudden het bloed met sterken alcohol en lieten het 24 uur staan, waardoor volgens hen bijna alle reduceerende stoffen behalve de suiker bezonken. Na filtratie en uitwasschen van het coagulum verkregen zij eene heldere vloeistof, waarvoor zij het reductie-vermogen door ontcleuring van eene bekende methyleenblauwoplossing

bepaalden. Hieruit besloten zij dan tot de hoeveelheid suiker, in het bloed aanwezig.

Zij passen dus het principe der reactie van Williamson toe, die bestaat in de snellere reductie van methyleenblauw door diabetisch dan door normaal bloed. Ten onrechte is deze reactie geïdentificeerd met Bremer's bloedreactie, n.l. het verschillend gedrag der strijkpreparaten van normaal en diabetisch bloed tegenover verschillende kleurstoffen. Terwijl toch bij de reactie van Williamson zeer waarschijnlijk eene reductie in het spel is, — hetzij alleen van de suiker, hetzij ook van andere stoffen afhangende —, is dit bij de Bremer'sche denkelijk niet het geval. Zoo wordt bijv. congorood niet door suikeroplossingen gereduceerd en geeft het eene fraaie Bremer'sche reactie.

De bloedsuikerbepaling volgens Marie en Le Goff heeft ten slotte weinig ingang kunnen vinden. En feitelijk behoeft men zich hierover niet te verwonderen. Gaat men n.l. de litteratuur over de verhouding van diabetisch bloed tot kleurstoffen na, zoo bijv. de opstellen van Lépine en Lyonnet, Eichner en Voelkel, v. Patella en Mori, Loewy, Le Goff, enz. dan ziet men, dat er nog zeer veel twijfel mogelijk is en de kwestie op zeer verschillende wijzen kan opgevat worden.

Verreweg het meerendeel van hen, die onderzoek deden naar het bloedsuikergehalte bij verschillende diabetische toestanden, beschrijven hunne methoden van suikerbepaling niet of zeer onvolle-

dig. Voor zoover het dus na te gaan is, komen deze methoden vrij wel op hetzelfde neer.

Het bloed wordt op de een of andere wijze bevrijd van eiwit en kleurstoffen en vervolgens wordt het reduceerend vermogen bepaald. Het eerste deel der bewerking kan bijv. geschieden door verwarming en toevoeging van natriumsulfaat of met alcohol (Pavy). Het lijkt mij gewenscht hierbij opmerkzaam te maken op de onderzoeken van Bickel. Deze vond, dat bij quantitative druivensuikerbepaling men bij alcalische reactie niet mag verwarmen, omdat men dan gevaar loopt een deel der te bepalen dextrose te verliezen door de in de oplossing alcalisch reagerende zouten. In zure of neutrale oplossing zou de suiker onveranderd blijven. Terecht voegt dus o. a. v. Mering eenige druppels azijnzuur bij het bloed, voor hij het door koken onteiwit.

Door velen, o. a. Pickardt, wordt de methode van Abeles, n. l. onteiwitting en ontkleuring met zinkacetaat zeer geroemd.

De reductie wordt door de meesten volgens Fehling bepaald; Richter raadt eene methode van Knapp aan.

Het bezwaar bij deze bepalingen is, dat behalve suiker er ook andere reduceerende stoffen in het bloed zijn (Otto). In den laatsten tijd is de kwestie zelfs nog veel ingewikkelder geworden door de ontdekking der jecorine, volgens Drechsel eene verbinding van lecithine met glycose. Kolisch en v. Stejskal beweerden zelfs, dat in diabetisch bloed niet de suiker, maar alleen de jecorine vermeerderd

zou zijn. Later hebben zij dit weer herroepen op grond van fouten in hunne methode van onderzoek. Tot nu toe is het noch uit hunne publicaties, noch uit die van Baldi, Jacobsen, Henriques, Bing en Manasse, mogelijk een helder inzicht in de samenstelling en beteekenis dezer jecorine te krijgen.

Eene werkelijk betrouwbare methode ter bepaling van het bloedsuikergehalte zijn wij dus nog niet machtig. Toch hebben de bepalingen, zooals zij tot nu toe gedaan zijn, ongetwijfeld waarde. Ook al mag men volgens de gebruikte methoden geen op zich zelf juiste uitkomsten krijgen, vergelijkbaar zijn de cijfers, vooral bij groote verschillen en gelijke omstandigheden, toch zeker wel.

Nemen wij als voorbeeld de resultaten van Minkowski na nierexstirpatie bij een' hond met phloridzine-glycosurie en bij een met pancreasdiabetes. De met phloridzine behandelde hond woog 7 kilo, het bloed bevatte vóór de proef 0,097 % suiker. Nadat om 11 uur 's morgens 0,5 gr. phloridzine was ingespoten, werd om 4, dus na 5 uur, het bloedsuikergehalte weer bepaald. Dit was 0,077 %. Nu werden beide nieren geëxstirpeerd en opnieuw 0,5 gr. phloridzine toegediend. Na 5 uur was er 0,085 % suiker in het bloed. Den volgenden morgen gaf Minkowski weer 0,5 gr. phloridzine en vond om 12 uur 's middags (20 uur na de nierexstirpatie) 0,100 % suiker, om 6 uur 's avonds 0,101 % en den volgenden dag om 12 uur 's middags (dus 44 uur na de nierexstirpatie) 0,074 %.

Eenen anderen hond, 8,1 kilo wegend, werd het pancreas geheel geëxstirpeerd. Nadat het dier sterk diabetisch was geworden, werden 4 dagen later beide nieren weggenomen. Het bloed onmiddellijk vóór de nierexstirpatie bevatte 0,282 % suiker, 7 uur na het wegnemen der nieren was het bloedsuikergehalte 0,606 %.

Het verschil tusschen deze getallen is zóó groot, dat, ook al voldoet Minkowski's bloedsuikerbepaling niet aan de eischen, die wij aan eene dergelijke methode zouden willen stellen, wij hem toch geheel moeten toegeven, dat hij het recht heeft op grond zijner cijfers het reeds vroeger vermelde onderscheid tusschen den diabetes na phloridzine-gebruik en dien na pancreas-exstirpatie te maken.

Ik beschouw dus de proeven van v. Mering en Minkowski als bewijzend voor het feit, dat het bloedsuikergehalte na phloridzine-gebruik niet stijgt. Hunne onderzoekingen voldoen ook aan den eisch, dien men zooals Naunyn opmerkt, stellen moet, dat nl. bloed en urine op eenzelfde moment onderzocht worden. Er zijn wel onderzoekers, die hiertegen gezondigd hebben en daardoor bijv. het voorkomen van diabetes zonder verhoogd bloedsuikergehalte bij den mensch hebben aangenomen. Hunne fout is duidelijk, zegt Naunyn, want bij vele lichte gevallen van diabetes is de glycosurie niet constant aanwezig en behoeft men dus niet op elk oogenblik eene hyperglycaemie te vinden.

In de litteratuur wordt het niet verhoogd zijn

van het bloedsuikergehalte bij phloridzine-diabetes algemeen toegegeven.

Ook Klemperer vond na phloridzine-toediening aan menschen nooit hyperglycaemie.

Coolen alleen bevestigt het wel voor honden, maar heeft bij konijnen een verhoogd suikergehalte van het bloed gevonden, dat na exstirpatie der nieren nog meer steeg. Hij is echter weerlegd door Zuntz, die er op wees, dat de herhaalde bloedonttrekkingen van 50 c. c. ieder, waaraan Coolen zijne konijnen onderwierp, ongetwijfeld in staat zijn geweest het bloedsuikergehalte te vermeerderen (vgl. de boven vermelde proeven van Schenck).

De oppositie van Levene zullen wij zoo dadelijk bespreken.

In den allerlaatsten tijd heeft De Dominicus het resultaat zijner proeven gepubliceerd, waarin hij zegt na phloridzine-toediening wel stijging van het bloedsuikergehalte te hebben zien optreden. Zoolang geen uitvoeriger beschrijving van zijne experimenten is verschenen, en dus niet aan te toonen is, welke fouten v. Mering, Minkowski en zoovele anderen gemaakt hebben en door hem zijn vermeden, of waarom zijne wijze van onderzoek boven de hunne staat, vind ik geen aanleiding aan de geheel op zich zelf staande mededeeling van De Dominicus, die alleen zeer in het kort zijne resultaten vermeldt, meer geloof te schenken dan aan de uitvoerige experiment-beschrijvingen van zoovele beproefde onderzoekers.

Wij volgen dus geheel de zienswijze van v. Mering

en stellen ons voor, dat het primaire der phloridzine-werking bestaat in een of ander zich in de nieren afspelend proces, ten gevolge waarvan suiker in de urine optreedt.

Er bestaat nu eene theorie van Levene, die ook van Fransche zijde verdedigd wordt (Munch). Volgens Levene zou, onder invloed van de phloridzine, in de nier suiker *gevormd* worden. De meer uitgewerkte v. Mering'sche theorie stelt zich daarentegen voor, dat de phloridzine de nier alleen doorgankelijk maakt voor de in het bloed aanwezige suiker, hoogstens de nier prikkelt, zoodat zij meer actief de suiker uit het bloed gaat afscheiden.

Levene onderzocht gedurende de inwerking van phloridzine het bloed van arteria en vena renalis. Dat van de vena bevat meer suiker, die dan volgens Levene in de nier zou gevormd zijn. Zeer terecht merkt echter Zuntz op, dat de verschillen in bloedsuikergehalte zoo klein zijn (het gemiddelde verschil is 0,008%), dat zij geheel binnen het gebied der bij de proeven gemaakte fouten gelegen zijn. Ook op grond van het vroeger bij het bespreken der bloedsuikerbepaling gezegde, ben ik het hiermee geheel eens.

Levene zegt ook in het nierweefsel zelf, na injectie van phloridzine, meer suiker dan normaal gevonden te hebben, die dus volgens hem in het nierparenchym zou gevormd zijn. Zuntz heeft ook dit argument weerlegd door er op te wijzen, dat in het kanaalsysteem der nieren steeds eene zekere hoeveelheid urine aanwezig is, die na phloridzine-

gebruik 10 % en meer suiker kan bevatten en dus zeer goed het vermeerderde suikergehalte der nier in haar geheel verklaart.

Nog een ander argument gebruikt Levene. Phloridzine zou volgens hem niet alleen de nier tot suikerproductie aanzetten, maar ook andere organen, zooals lever en melkklieren. Levene beroept zich hiertoe op de proef van Cornevin, die onder den invloed van phloridzine-injecties het suikerpercentage der melk bij eene koe sterk zag vermeerderen. Op deze mededeeling van Cornevin is eene zeer fraaie en m. i. afdoende kritiek geleverd door Cremer, die de proef herhaalde en tot geheel tegengesteld resultaat kwam. Cremer's opinie is door Pappenheim, die op eene geit experimenteerde, bevestigd.

Ook de gal, zegt Levene, wordt door phloridzine-toediening suikerhoudend. Cremer komt ook hier tegen op, omdat Levene van de kleine hoeveelheden reduceerende stof, die hij in de gal vond, geenszins heeft bewezen, dat hij werkelijk met suiker te doen had. Bovendien, gesteld dat dit zoo ware, is er volgens Cremer een te groot onderscheid tusschen de minimale hoeveelheden suiker in de gal en de 12 en meer procent, die door phloridzine in de urine optreden, dan dat men deze beide toestanden analoog mag verklaren.

Levene's »elaboratie''-theorie dus verwerpend, keeren wij terug naar die van v. Mering of »eliminatie''-theorie, zooals zij door Levene genoemd wordt, omdat volgens haar de phloridzine-

diabetes berust op eene eliminatie van de in het bloed aanwezige suiker door het een of andere proces in de nieren. ¹⁾)

Zuntz heeft deze theorie van v. Mering verder uitgewerkt; wij geven in het volgende zijne woorden zoo getrouw mogelijk weer:

»— De phloridzine-werking wordt wel het een-
 »voudigst opgevat als eene verandering der normale
 »aantrekkingskracht der nierepitheliën voor de suiker.
 »Wanneer in normale omstandigheden het suiker-
 »gehalte van het bloed tot op zekere hoogte ver-
 »meerderd is, wordt het teveel met groote energie
 »door de nier uitgescheiden. Brengt men door snel
 »op elkaar volgende injecties van suiker in de
 »venen het glycosegehalte van het bloed van 1,5 ‰
 »op 3 ‰, dan vertoont de te voren suikervrije urine
 »een suikergehalte van verscheidene procenten en
 »de glycosurie duurt voort tot het suikergehalte
 »van het bloed normaal of zelfs nog minder ge-
 »worden is. Onder den invloed van de phloridzine
 »is nu de aantrekkingskracht der epitheliën voor de
 »suiker verhoogd; zij doet zelfs bij subnormaal suiker-
 »gehalte van het bloed nog groote hoeveelheden
 »glycose in de urine overgaan. De zoo ontstane

¹⁾ In zijne bovengenoemde publicatie zegt De Dominicis ook nog, dat kunstmatige doorstrooming der in situ gelaten nieren met eene phloridzine-oplossing in plaats van bloed, geen spoor suiker uit de ureteren of in de niersubstantie heeft opgeleverd. Wilde men aan den negatieven uitslag van een dergelijk, met veel operatief ingrijpen gepaard gaand experiment waarde hechten, dan zou men het tegen Levene's theorie kunnen aanvoeren.

»glycosurie zou echter zeer spoedig moeten op-
 »houden, indien alleen maar de normale voorraad
 »glycose van het bloed haar de suiker moest ver-
 »schaffen. Bij een' hond van 30 kilo bevat de 2
 »kilo bloed ongeveer 3 gram suiker. In de urine
 »verschijnt echter onder den invloed van de phlorid-
 »zine zelfs het dubbele gewicht aan suiker per
 »uur en intusschen daalt het suikergehalte van
 »het bloed niet lager dan 0,07 %. Om de uit-
 »scheiding van deze hoeveelheden suiker door de
 »nieren mogelijk te maken, moet dus voortdurend
 »aanvoer aan het bloed plaats vinden, hetzij uit
 »den voorraad koolhydraten, die het lichaam
 »bezit, hetzij door nieuwvorming van koolhydraten.

»De phloridzine-diabetes bewijst dus, dat er in ons
 »organisme eene regulatieinrichting is, die het ge-
 »halte van het bloed aan suiker op overeenkomstige
 »wijze regelt als bijvoorbeeld het ademhalingscen-
 »trum het koolzuurgehalte. Naar gelang het bloed
 »suiker verliest, krijgt het aanvoer van nieuwe
 »suiker; het suikerleverende apparaat moet dus
 »door het gebrek aan suiker in het bloed geprik-
 »keld worden, evenals het ademhalingsapparaat door
 »gebrek aan zuurstof. Als bij aanhoudenden spier-
 »arbeid het suikerverbruik vele malen grooter wordt,
 »is het constant blijven van het bloedsuikergehalte
 »alleen langs dezen weg te verklaren."

Zuntz gaat dus uit van het v. Mering'sche
 principe der phloridzine-glycosurie, n.l. dat het
 suikerverlies langs de nier het primaire der werking
 is. Om deze hoeveelheden suiker aan de nier te

leveren neemt hij eene vermeerderde suikerproductie in het organisme aan.

Hiermee is Cremer het oneens, die geheel met v. Mering blijft meegaan en de door dezen overgenomen hypothese van Voit verdedigt. Volgens hunne opvatting is er bij den phloridzine-diabetes evenals in normale omstandigheden eene »dextroso-neo-genie'', eene nieuwvorming van suiker uit stoffen, die niet reeds van te voren de suiker als zoodanig bevatten (dus niet te verwarren met de »dextroso-inversogenie'' of de eenvoudige omzetting van glycogeen in dextrose).

Algemeen wordt aangenomen, dat bij phloridzine-diabetes suiker ten koste van eiwit gevormd wordt. Cremer c. s. meenen nu, dat ook in normale omstandigheden deze dextroso-neo-genie uit eiwit plaats heeft. Maar dan worden deze suiker-moleculen verder ontleed of omgezet in vet of glycogeen. Bij den phloridzine-diabetes daarentegen worden zij eenvoudig uitgescheiden. Er zou dus volgens hunne opvatting bij den phloridzine-diabetes niet bestaan eene vermeerderde suikerproductie in het lichaam, maar eene vermindering der in normale omstandigheden plaats hebbende suikerafbraak. De neiging van het organisme om het bloedsuikergehalte constant te houden die volgens Zuntz voortkomt uit het mechanisme, dat de suikerproductie regelt, verklaren zij dus door aan te nemen, dat te gelijk met eene toename der circuleerende suiker, ook de normale afbraak, resp. omzetting der suiker zeer snel stijgt.

Het kwam mij gewenscht voor deze beide theo-

rieën naast elkaar te vermelden. Cremer vindt de door hem verdedigde eenvoudiger dan die van Zuntz, met welke uitspraak ik mij wel vereenigen kan. Overigens onthoud ik mij in deze ingewikkelde en vage kwesties van een eigen oordeel.

Een ander punt van verschil tusschen de aanhangers van v. Mering's eliminatie-theorie is, hoe men zich de werking der phloridzine op de nier heeft voor te stellen. Is er, zooals Zuntz aanneemt, eene meer physiologische versterking der aantrekkingskracht van de nier-epitheliën voor de suiker in het spel, of oefent de phloridzine een' pathologischen invloed uit door beschadiging en doorgankelijk-maken der nier-epitheliën (Strümpell, Ebstein, e. a.)? Het eerste aannemend, zooals de meesten doen, kan men dan nog in meening verschillen, of de actieve werkzaamheid der nieren eene echte secretie moet genoemd worden of niet. Klemperer vindt dit twijfelachtig, Cremer legt er den nadruk op, dat zij juist als zoodanig moet opgevat worden, omdat het procentisch suikergehalte der urine vele malen grooter is dan dat van het bloed. Men moet hier dus redeneeren, zegt hij, als Heidenhain bij zijne theorie der urinesecretie doet.

Deze redeneering, die Cremer niet verder uitwerkt, stel ik mij dus ongeveer aldus voor.

Volgens Ludwig's theorie heeft in de nier eene eenvoudige filtratie plaats van vloeistof, waarin de urinebestanddeelen in dezelfde geringe concentratie aanwezig zijn als zij in het bloed voorhanden waren, met eene daarop volgende indikking (endosmose) dezer

vloeistof. Heidenhain heeft aangetoond, dat deze eenvoudige filtratie onvoldoende is en er eene secretie in het spel moet zijn. Met welk dezer twee processen kan men nu de suikerafscheiding bij phloridzine-diabetes vergelijken?

Gesteld urine met 15 % suiker zou door doorgankelijk worden der niercellen uit het bloed ontstaan, dan moest de gefiltreerde vloeistof 150 maal ingedikt worden (stel het bloedsuikergehalte 0,1 %). Deze indikking zou men dan echter ook aan de overige urinebestanddeelen in gelijke mate moeten waarnemen, dus de urine bij eene phloridzine-glycosurie van 15 % zou ook alle urinebestanddeelen 150 maal geconcentreerder moeten bevatten dan het bloed hen bevatte, hetgeen klaarblijkelijk niet het geval is. Cremer's argument is dus in zooverre juist, dat niet door passief doorlaten der nier alléén, urine van een zoo hoog suikergehalte uit het bloed kan voortkomen, evenmin als Ludwig's theorie der uitsluitende filtratie voldoende is voor de verklaring der urineproductie. Maar kunnen bij de phloridzine-werking op de nier niet beide processen in het spel zijn? En is het dus wel uitgesloten, dat de suiker èn door secretie èn door doorgankelijk worden der nier-epitheliën uit het bloed in de urine overgaat?

Uit Cremer's woorden krijgt men den indruk of hij alléén secretie — d.i. eene actieve nierfunctie — wil aannemen en in het geheel geen doorlaten der niercellen — d.i. nierbeschadiging. Men mag intusschen m.i. alleen op grond van

het door Cremer genoemde argument nog niet tusschen deze beide processen kiezen.

Hoe de phloridzine op de nier inwerkt en welke verandering zij daar aanricht, is ons nog geheel onbekend. Hoogstens kunnen wij op grond van het voorbijgaande karakter der phloridzine-glycosurie vermoeden, dat er geen zware, blijvende beschadiging wordt veroorzaakt.

Zelfs is het mogelijk, zooals uit het volgende hoofdstuk blijken zal, dat de nier in het geheel niet veranderd wordt, haar parenchym als het ware buiten het proces der in de nier tot stand komende suikerafscheiding staat.

DERDE HOOFDSTUK.

Minkowski's Theorie.

Phloridzine splitst zich door inwerking van verdunde zuren in phloretine en phlorose of phloridzine-suiker. Ook van de phloretine toonde v. Mering aan, dat zij glycosurie veroorzaakt; de phlorose deed dit, zooals hem niet verwonderde, niet.

Bedenkt men nu, dat v. Mering met de verdere splitsingsproducten der phloretine, nl. phloretine-zuur en phloroglucine, geen glycosurie kon opwekken, dan zou het voor de hand liggen de phloretine als het werkzame bestanddeel in de phloridzine op te vatten.

Dat dit maar niet zoo zonder meer het geval is, stelt eene proef van v. Mering reeds terstond in het licht. Denzelfden hond, die bij een vroeger experiment na toediening van 5 gr. phloridzine 22 gr. suiker had uitgescheiden, werd 5 gr. phloretine gegeven, waardoor eene glycosurie van slechts 8 gr. suiker ontstond. Een dergelijk voorbeeld geven Moritz en Prausnitz. Een hond gaf bij gelijke voeding na 6 gr. phloridzine 41,7 gr. suiker en na de aequivalente hoeveelheid van 3,5 gr. phlo-

retine slechts 17,2 gram. Ook was de glycosurie in het tweede geval na 24 uur ten einde en duurde zij in de eerste proef tot op den 2^{den} dag.

Deze verschillende uitkomsten wijzen dus wel op een verschil in werking tusschen phloridzine en phloretine. Echter maken zij nog volstrekt niet uit, dat de phloretine níét het werkzame bestanddeel der phloridzine is. Want phloretine is veel minder oplosbaar dan phloridzine, hetgeen vooral bij de toediening per os, zooals in de vermelde proeven, van invloed kan geweest zijn. Bovendien zou men zich kunnen voorstellen, dat phloretine, in het organisme als het ware in statu nascendi uit de phloridzine afgesplitst, werkzamer is, dan wanneer zij reeds als phloretine in het lichaam wordt gebracht.

Minkowski heeft nu de volgende theorie opgesteld :

»— Phloridzine is een glycoside, dat bij splitsing »suiker en phloretine geeft. Ook dit laatste bewerkt »glycosurie, zooals v. Mering aangetoond heeft. »Misschien gaat het nu zoo, dat de phloridzine in »de nieren (door Schmiedeberg's histozymp?) gesplitst wordt en de vrij wordende phloretine »zich in het organisme steeds opnieuw met suiker »verbindt, die in de nieren weer afgesplitst en uitgescheiden wordt.»

Hoewel deze formuleering juist is, stelt zij toch misschien het proces, zooals Minkowski zich da. blijkbaar voorstelt, niet geheel duidelijk voor oogten Altans de theorie is verkeerd begrepen geworden.

Voor velen zal de redactie van Cremer duidelijker zijn :

»— De nieren splitsen de phloridzine zóó, dat »zij de suiker geheel uitscheiden, het overblijvende »splitsingsproduct, de phloretine, echter weer in het »bloed laten terugkeeren. Deze verbindt zich door een »synthetisch proces ergens in het lichaam met de »daar aanwezige suiker weer tot phloridzine, geeft »in de nier de suiker weer af, enz. De opname »van de suiker uit het glycoside en de secretie er »van zou dan eene normale functie der niercellen zijn.”

Hoewel nu Cremer, zooals uit zijne publicaties blijkt, Minkowski's bedoeling zeer goed heeft begrepen, verzuimt hij in zijne formuleering der theorie in het licht te stellen, dat, te gelijk met de suiker, ook telkens een klein deel der phloridzine, resp. phloretine, moet uitgescheiden worden.

Dit zegt Naunyn veel beter :

»— Deze phloridzine-glycosurie is het eenvoudigst »te verklaren door de hypothese, dat in de nieren »uit de phloridzine het suikermolecuul (phlorose) afge- »splitst wordt en als dextrose uitgescheiden, terwijl »de phloretine altans grootendeels aan de onmiddellij- »lijke uitscheiding ontsnapt, en zich in het organisme »opnieuw aan suiker bindt (Minkowski).”

Men heeft slechts even na te denken om in te zien waarom, al bedoelen Minkowski, Cremer en Naunyn ook volmaakt hetzelfde, de formuleering van den laatste het proces zooveel duidelijker weergeeft.

De beide eersten geven den indruk alsof, bij elke splitsing in de nier, de suiker wordt uitgescheiden

en de phloretine geheel terugblijft. Naunyn daarentegen zegt, dat de suiker geheel wordt uitgescheiden en van de phloretine telkens een beetje. Dit is voor de theorie bepaald noodig, omdat er anders geen reden zou zijn, waarom een einde aan het proces kwam; want de steeds in haar geheel teruggebleven phloretine zou voort kunnen gaan zooals zij begonnen was, n.l. zich verbinden met suiker ergens in het organisme en die in de nier weer afgeven. Op deze wijze zou men dus met één dosis phloridzine eene blijvende glycosurie moeten kunnen veroorzaken.

Bovendien is bij phloridzine-diabetes phloridzine in de urine aangetoond. Stelt men zich nu den gang van zaken geheel voor volgens Naunyn — en zooals ongetwijfeld de bedoeling van Minkowski geweest is — dan blijkt terstond het bezwaar ongegrond, dat Munch tegen Minkowski's theorie oppert:

»— *Cependant la présence incontestable de phloridzine en nature dans l'urine paraît peu favorable à cette manière de voir.* —

Minkowski heeft zijne theorie slechts onder voorbehoud geuit. Hij begint met als zijne opinie uit te spreken: »Hoe men zich de phloridzine-werking in de nieren heeft voor te stellen, daarvan is nog niets bepaalds te zeggen,» en geeft dan zijne hypothese met kleine letters in eene noot aan den voet der pagina. Hij voegt er geen woord ter verdediging bij en geeft zelfs twijfel aan hare juistheid te kennen. Toch heeft zijne theorie de aandacht van vele onderzoekers op zich gevestigd.

En te verwonderen is dit zeker niet. Want indien Minkowski's theorie juist bleek, wat bleef er dan over van de beteekenis der phloridzine-glycosurie, die, zooals wij in het voorafgaande hebben aange-toond, het eenig en kostbaar hulpmiddel is om nader te komen tot de kennis van den renalen diabetes.

Deze geheel op zich zelf staande, met geen anderen vorm van glycosurie te vergelijken diabetes beloofde juist ons wat meer inzicht te geven in de duistere kwestie, in hoeverre de nier bij diabetes eene rol kan spelen.

Ik kan verzekeren, dat, toen na reeds veel over phloridzine-glycosurie gelezen te hebben, tot mij doordrong hoe gewichtig Minkowski's theorie feitelijk is, mijne gewaarwording veel op die van een koud bad leek.

Nierprikkeling, nierbeschadiging, echte secretie der nierepitheliën, verhoogde aantrekkingskracht der niercellen voor de bloedsuiker, passief door-gankelijk worden der niercellen, al deze finesses der phloridzine-werking, die voor het onderzoek aan de orde leken, konden niet het minste belang meer inboezemen, zoolang Minkowski's theorie, als eene reuzenlaars in een' mierenhoop, de functie der nier bij den phloridzine-diabetes tot zoo goed als niets terugbracht.

Immers, zich geheel los makende van alle andere opinies, stelt Minkowski zich het proces der phloridzine-glycosurie eenvoudig voor als eene chemische reactie, waarbij de nier als het ware de reageerbuis is,— zooals Richter het noemt — waarin de splitsing der

phloridzine in phloretine en suiker geschiedt. Van eene secretorische functie der nier zou dus geen sprake meer zijn. En de phloridzine-diabetes zou hierdoor teruggebracht zijn tot eene alleszins merkwaardige physiologisch-chemische reactie, maar zóó op zich zelf staande, dat zij als experimenteele glycosurie voor de studie van klinische diabetes-vormen van nagenoeg geen waarde was.

Minkowski's hypothese wordt door bijna alle onderzoekers genoemd en ik zou mij zeer vergissen, indien niet hare groote beteekenis bewust of onbewust zeer sterk is gevoeld. Ik heb den indruk gekregen, dat de meesten met haar verlegen hebben gezeten en zich er ten slotte met eene phrase van hebben afgemaakt, door ze zonder meer onwaarschijnlijk te noemen, enz. Het leek mij dus gebiedend noodig, dat bij de studie van den phloridzine-diabetes vóór alles werd uitgemaakt, of Minkowski's theorie juist is of niet.

Cremer zeide in een zijner eerste artikels over phloridzine-diabetes, dat de hypothese hem reeds lang voor den geest had gezwefd. Hij nam ook een experiment in die richting. Cremer en Ritter meenden n.l. in de linksdraaiing, die urine na phloridzine-gebruik vertoont, eene methode voor quantitatieve phloridzine-bepaling gevonden te hebben. Hij gaf nu een' hond phloretine om te zien of deze in het organisme tot phloridzine zou worden en dan als zoodanig in de urine weer uitgescheiden. Zijne proef had negatief resultaat; echter voegde

hij er zelf aan toe, dat zijne proef niet tegen de aanwezigheid van kleine hoeveelheden phloridzine bewees en bovendien heeft hij het criterium der linksdraaiing herroepen. De linksdraaiing hing slechts voor een zeer klein deel van de aanwezigheid van phloridzine af, zoodat de quantitatieve bepaling verviel.

In denzelfden geest als deze proef van Cremer, stelde Lusk proeven in, door Lawbaugh uitgevoerd.

Lusk zegt nl. :

»— Was deze theorie (nl. Minkowski's) juist, »dan moest bij een konijn, dat met phloridzine »diabetisch gemaakt is, door subcutane inspuiting »van phloretine eene synthese van de phloretine »met suiker tot phloridzine tot stand komen en »het suikergehalte der urine verminderen, of zelfs »nul worden.»

Het is duidelijk, dat deze eisch van Lusk geheel onjuist is en het blijft vreemd, dat hij hem zoo kras geformuleerd hier laat staan, terwijl hij eenige bladzijden verder zelf op het idee is gekomen, dat de ingespoten phloretine misschien niets anders zou doen, dan alleen maar de hoeveelheid reeds vrij voorhanden phloretine vergrooten.

Lawbaugh begon met de phloretine subcutaan toe te dienen. Hij zag wisselend en over het algemeen gering effect en vond bij sectie phloretine in substantie in het onderhuidsche celweefsel. Hij besluit hieruit, dat altans in het onderhuidsche celweefsel geen synthese van phloretine met dextrose tot phloridzine plaats vindt. (Dit lijkt mij ook nogal veel gevergd.)

Noch C r e m e r's, noch L u s k's proeven hebben dus argumenten voor of tegen de theorie aangebracht.

Een voorstander van de theorie is N a u n y n:

»— De werking der nieren bij den phloridzine-
 »diabetes kan men zich zeer verschillend voorstellen.
 »Öf de phloridzine en phloretine maken de nier-
 »substantie ziek, zoodat het secerneerende appa-
 »raat abnormaal doorgankelijk wordt voor suiker. (Tot
 »nu toe bleek echter van eene beschadiging der
 »nieren niets; v. Mering, die bij een' mensch 30
 »dagen lang door geregelde phloridzine-toediening
 »de glycosurie onderhield, zag ze, toen hij de toe-
 »diening staakte, prompt ophouden.) Of de phlorid-
 »zine wordt in de nieren in hare beide componenten
 »gesplitst, en de vrij wordende phloretine verbindt
 »zich in het organisme telkens opnieuw met suiker,
 »die telkens weer in de nier wordt afgesplitst en
 »uitgescheiden. Op deze wijze zou dus het proces
 »zoo lang kunnen voortduren tot de phloridzine of
 »phloretine zelf geëlimineerd is.

»Het is in overeenstemming met deze theorie,
 »dat de glycosurie even goed na phloretine als na
 »phloridzine optreedt en dat zij werkelijk ophoudt,
 »zoodra alle phloridzine (phloretine) is uitgescheiden.
 »Daarentegen is de suiker, die men door zuren uit
 »phloridzine afsplitst, niet dextrose maar phlorose
 »en Dr. Hess vond in mijn laboratorium in de urine
 »dextrose. Maar deze beide lijken veel op elkaar en
 »men zou wel kunnen aannemen, dat bij het split-
 »singsproces in de nieren uit phlorose dextrose
 »ontstaat, evenals bij de daarop volgende regeneratie

»der phloretine tot phloridzine het geannexeerde
 »suikermolecuul in phlorose-vorm moet gebracht
 »worden. Want de glycogeen-vorming uit lævulose en
 »de uitscheiding van lævulose en galactose in den
 »vorm van dextrose wijzen er op, dat het organisme
 »de eigenschap bezit, deze koolhydraten in elkaar
 »om te zetten.”

Zooals Naunyn dus reeds zegt, levert dit geringe verschil in de soort van suiker geen bezwaar voor de theorie op.

Verder in zijn boek spreekt Naunyn zich nog sterker uit. Hij geeft daar de boven reeds vermelde redactie van Minkowski's theorie en zegt, dat de phloridzine-glycosurie door Minkowski's hypothese het eenvoudigst te verklaren is.

Niet zoo dadelijk te begrijpen is de uitspraak van Ebstein over de phloridzine-werking:

»— De door v. Mering ontdekte phloridzine-diabetes wordt wel geheel zonder twijfel in de nieren
 »afgespeeld. òf de phloridzine maakt de nier
 »abnormaal doorgankelijk voor de bloedsuiker, òf
 »in de nier wordt uit de phloridzine de suiker afgesplitst en daarna terstond uitgescheiden. Dit laatste
 »wordt door de proef van Zuntz bewezen.”

Zuntz' gedachtengang was deze, dat, als de phloridzine-diabetes zijne oorzaak vindt in eene veranderde werking der nieren, het mogelijk moet zijn om, door phloridzine plaatselijk aan één nier toe te voeren, deze nier suiker te doen uitscheiden, terwijl de andere nier normale urine produceert.

Bij een' hond werden onder morphenarcose in

de ureteren, kort boven hunne monding in de blaas, canulen gebracht. Zuntz overtuigde zich nu eerst, dat beide nieren goed functioneerden en suikervrije urine gaven. Daarop opende hij den buik verder en legde één nier met de vaten bloot. Eene fijne canule werd nu zoo schuin mogelijk in de arteria renalis gestoken (zonder de circulatie te onderbreken of bloedverlies te veroorzaken) en 1—5 c. c. van eene $\pm 0,5\%$ oplossing van phloridzine langzaam ingespoten. Het resultaat der proeven varieerde. Meestal werd na één of twee minuten het aantal druppels uit de uretercanule der overeenkomstige zijde 2—5 maal zoo groot, ook werd de kleur der urine veel lichter. De eerste 3 of 4 druppels lichte urine, met water verdund, gaven sterken Trommer. De gelijktijdig uit de andere canule opgevangen urine was suikervrij, hoeveelheid en kleur als vóór de injectie. Na eenige minuten werd echter ook hier meer gesecerneerd en de kleur lichter, en gaf ook deze urine suikerreactie. Nog langen tijd was echter de secretie aan de zijde van inspuiting grooter en het suikergehalte hooger. Eerst na ongeveer een half uur secerneerden beide nieren evenveel lichte, suikerhoudende urine, hoewel in niet zoo groote hoeveelheid als de direct met phloridzine behandelde zijde in den beginne deed.

Zuntz trachtte ook door afklemming van de vena renalis de snelle verspreiding der phloridzine door het lichaam tegen te gaan; dit mislukte omdat, ook bij zeer korte afklemming, de niersecretie voor langen tijd ophoudt.

Ook wilde hij, door zeer kleine doses phloridzine toe te dienen, de werking op één nier beperkt houden, hetgeen eveneens mislukte. De kleinste hoeveelheid phloridzine was 4 m. gr. in 0,8 c.c., bij 24 kilo lichaamsgewicht. Hierbij was vóór de injectie de hoeveelheid urine in 5 minuten: links 0,25 c.c., rechts 0,21 c.c. Gedurende het eerste kwartier na de injectie (in de rechter nierarterie) waren de urinequanta per 5 minuten: links 0,8, 0,5 en 0,8; rechts 1,1, 1,3 en 0,9 c.c. Het procentgehalte suiker werd uit het door gisting gevormde koolzuur berekend. De methode, die hij hiertoe volgde, beschrijft Zuntz niet.

Zuntz' »sierlijk'' of »elegant'' experiment, zooals het in de litteratuur genoemd wordt, heeft de groote verdienste van eene poging tot rechtstreeksch bewijs van den renalen oorsprong der phloridzine-glycosurie. Klemperer en Naunyn nemen Zuntz' proef als bewijzend aan. Geheel tegen zijne gewoonte blijkt echter Naunyn, zooals hij zelf erkent, niet het oorspronkelijk opstel van Zuntz gelezen te hebben. Vandaar onjuistheden als het noemen van een konijn als proefdier in plaats van een' hond en, wat erger is, de foutieve bewering, dat bij het experiment de tweede nier pas een half uur later suikerhoudende urine secerneerde.

Munch en v. Kossa zijn het ook met Zuntz eens; volgens v. Kossa bewijst de proef zelfs, dat de werking der phloridzine op eene onmiddellijke prikkeling der secerneerende elementen van het nierparenchym berust. Munch laat daarentegen

de kwestie van permeabel worden der nier voor de suiker, of actieve suikersecretie in het midden.

De eenige, die Zuntz' proef niet geheel bewijzend vindt, is Cremer, die eene zeer verdienstelijke kritiek op haar levert. Zijn bezwaar is, dat de werking van de phloridzine niet op één nier beperkt blijft, en dus de geheele bewijskracht van het experiment neerkomt op het tijdsverschil in de suikerafscheiding aan de linker en aan de rechter zijde. Nu zijn bij de proef de beide zijden niet in dezelfde condities; niet alleen ondergaat de nier van injectie verschillende manipulaties, maar zij ontvangt ook door de injectie meer vloeistof dan de andere nier, zoodat zeer goed hierdoor alleen, dus niet door de phloridzine-werking, aan deze zijde meer vloeistof kan gesecerneerd worden.

Bedenkt men nu, dat de urine van het oogenblik van secretie tot het oogenblik van uitdruppelen uit de canule een' zekeren tijd noodig heeft, en dat deze tijd natuurlijk afhankelijk is van de gesecerneerde vloeistofhoeveelheid, dan kan zeer goed de suiker in de nierepitheliën van beide zijden gelijktijdig worden uitgescheiden, maar aan de zijde van injectie door de meerdere vloeistof sneller worden »door-gespoeld" en dus het eerst voor den dag komen.

Dat de hoeveelheid injectievloeistof aanzienlijk is, vergeleken bij de hoeveelheid afgescheiden urine, blijkt uit de getallen van Zuntz. De kleinste hoeveelheid, die hij injicieerde was 0,8 c.c., de hoeveelheden urine gedurende de eerste 5 minuten waren hierbij 0,8 en 1,1 c.c.

Zien wij nu echter het m. i. zeer gegronde bezwaar van Cremer voorbij en beschouwen wij Zuntz' proef als geheel bewijzend, dan is het duidelijk, dat het experiment slechts één ding bewijst, n. l. het renale karakter der phloridzine-glycosurie.

Of nu echter de nier beschadigd wordt, of meer physiologisch eene verhoogde aantrekkingskracht voor suiker krijgt, of ten slotte geheel impassibel buiten het proces blijft en als het ware de reageerbuis is, — om weer Richter's uitdrukking te gebruiken — waarin de suiker uit de phloridzine wordt afgesplitst, tusschen deze drie opvattingen beslist de proef niet.

En het is onverklaarbaar hoe Ebstein, die zich de phloridzine-werking voorstelt als of een doorgankelijk worden der nier voor de bloedsuiker, of eene afsplitsing en onmiddellijke uitscheiding der suiker van de phloridzine, kan zeggen, dat de laatste dezer twee mogelijkheden door Zuntz' proef bewezen wordt.

Cremer, van wien wij reeds een vroeger experiment vermeldden, bestrijdt in eene latere verhandeling Minkowski's hypothese en verdedigt de eliminatie-theorie van v. Mering.

Cremer zegt nu over Minkowski's hypothese, die hij »vehikel''-theorie noemt, het volgende:

»—Minkowski heeft al gezegd, dat veel reeds daardelijk tegen deze theorie spreekt. De bedenkelijkste zijde schijnt te zijn de wanverhouding tusschen de

»kleine hoeveelheden phloridzine en de zeer groote
 »quantiteiten suiker, die uitgescheiden worden.
 »Men kan nu eene dergelijke redeneering houden
 »als Heidenhain in Hermann's handboek Bd. 5,
 »p. 342 aan de hand doet, en zal gemakkelijk het
 »precaire dezer wijze van beschouwing inzien. Laat
 »men echter splitsing en synthese in de niercellen
 »zelf geschieden, dan is de vehikel-theorie niets
 »anders als een bijzondere vorm van v. Mering's
 »eliminatie-theorie. Met deze laatste komt zij ook
 »in zooverre overeen, dat volgens haar het suiker-
 »verlies langs de nieren het primaire is, en de
 »overige verschijnselen van den phloridzine-diabetes
 »eerst secundair veroorzaakt worden."

Deze wanverhouding, waarvan Cremer spreekt, lijkt mij volstrekt niet zoo bedenkelijk voor de theorie. Voorbeelden van dergelijke schijnbare wanverhoudingen zijn overal te vinden. Is er bijv. geen wanverhouding tusschen de enkele milligrammen van sommige vergiften en het lichaamsgewicht van mensch of dier, die er door gedood worden? Cremer voelt ook wel, dat zijne «wanverhouding» wat vaag is en in zijne behoefte aan meer exactheid, aan cijfers, komt hij op het ingenieuze idee Heidenhain's redeneering op Minkowski's theorie toe te passen. Maar in plaats van zoo nauwkeurig mogelijk cijfers te geven, maakt hij er zich opnieuw met eene phrase af: «Men heeft maar even zoo te redeneeren om gemakkelijk het precaire der theorie in te zien». Gaat men nu de cijfers nauwkeuriger na, dan valt het gemakkelijke van dit inzicht zeer tegen.

Op de wijze van Heidenhain redeneerend, komt men n.l. tot het volgende.

De duur van een' omloop van het bloed bij een konijn is door Carl Vierordt experimenteel bepaald op 7,79 sec. In een uur heeft een konijn dus $\frac{3600}{77.9} = 462$ omloopen. Bij den hond is dit getal 236, bij den mensch 160 per uur.

Eene bepaalde hoeveelheid phloridzine, in het organisme gebracht, geeft nu volgens Minkowski haar gehalte aan phlorose (één gram phloridzine laat volgens v. Mering's formule 0,396 gr. phlorose afsplitsen) in de nier af; de overblijvende phloretine maakt zich ergens in het organisme opnieuw van eene zelfde hoeveelheid suiker meester en brengt die naar de nier, waar de suiker weer wordt uitgescheiden. Na elken omloop van het bloed zou dus eene hoeveelheid suiker kunnen worden uitgescheiden, gelijk aan 0,396 maal het aantal grammen phloridzine, die in het organisme gebracht zijn.

Heeft dus een konijn a gr. phloridzine gekregen en duurt de suikeruitscheiding b uur, dan zou het dier kunnen uitscheiden:

$$\text{I. } b \times 462 \times 0,396 \times a \text{ gr. suiker.}$$

Bij den hond wordt deze formule:

$$\text{II. } b \times 236 \times 0,396 \times a.$$

En bij den mensch:

$$\text{III. } b \times 160 \times 0,396 \times a.$$

v. Mering kreeg nu bij menschen door toediening van 15 gr. phloridzine per os:

a. in 7 uur 310 c.c. urine met 1,8 % suiker = 5,6 gr. suiker.

Volgens Heidenhain's redeneering, toegepast op de theorie van Minkowski, dus volgens formule III, zou men kunnen krijgen:

$$7 \times 160 \times 0,396 \times 15 = 6652 \text{ gr. suiker.}$$

b. in 2 uur 105 c.c. urine met 6 % suiker = 6,3 gr. suiker.

Volgens de formule krijgt men 1900 gr. suiker.

c. in 18 uur 1300 c.c. met 1,1 % suiker = 14,3 gr. suiker.

Volgens de formule 17107 gr. suiker.

Met 10 gr. phloridzine per os kreeg v. Mering bij menschen:

a. in $3\frac{1}{2}$ uur 600 c.c. urine met 1,7 % suiker = 10,2 gr. suiker.

En men krijgt volgens de formule 2217 gr. suiker.

b. in 12 uur 1500 c.c. met 1,3 % suiker = 19,5 gr. suiker.

Volgens de formule 7603 gr. suiker.

Bij dagelijksche subcutane injectie van 2 gr. phloridzine bij een' mensch, hetgeen v. Mering eene maand volhield, kreeg hij als hoogste suikeruitscheiding in 24 uur: 125,4 gr. Past men de formule toe, dan krijgt men 3041 gr. suiker.

Het is dus duidelijk, dat de hoeveelheid suiker, die volgens Minkowski's hypothese zou kunnen uitgescheiden worden, meer dan voldoende is om de experimenteel gevonden quantiteit te verklaren.

Intusschen is bij toediening per os niet alle

phloridzine dadelijk geresorbeerd en moeten de getallen, door toepassing der formule gevonden, ook nog eene tweede correctie ondergaan, omdat de phloridzine wordt uitgescheiden. Zooals wij vroeger reeds zeiden, is nl. de phloridzine in de urine aan te toonen en is hare uitscheiding voor Minkowski's theorie absoluut noodig, omdat anders het ophouden der glycosurie niet zou verklaard worden. De door het lichaam circuleerende hoeveelheid phloridzine wordt dus voortdurend kleiner. Moritz en Prausnitz vermelden nu bij een hunner proeven, dat de phloridzine-reactie op de urine even lang positief was, als de suikeruitscheiding duurde. Men zou dus voor de berekening der correctie de uitscheiding der phloridzine over den geheelen duur der glycosurie mogen verdeelen. Wij zullen echter niet trachten de bovengenoemde correcties in cijfers uit te drukken, daar het reeds zonder meer duidelijk is, dat zij de volgens de formule gevonden getallen nooit tot kleiner dan de experimenteel gevondene zullen kunnen reduceeren.

De vorige cijfers hadden alleen betrekking op proeven bij den mensch genomen. Kiezen wij nu nog een paar voorbeelden van proeven op hond en konijn.

Cremer en Ritter verkregen na toediening van 1,4 gr. phloridzine, in 2 doses met 20 minuten tusschenruimte, bij een konijn in 19 uur 4,3 gr. suiker. Passen wij formule I toe, dan krijgt men minstens (wij brengen $18\frac{1}{2}$ uur in rekening):

$$18,5 \times 462 \times 0,396 \times 1,4 = 4738 \text{ gr. suiker.}$$

Door middel van 2 gr. phloridzine subcutaan verkregen zij in $14\frac{1}{2}$ uur 4,4 gr. suiker.

Formule I geeft 5305 gr. suiker.

Gegevens van proeven op honden ontleenen wij weer aan v. Mering:

Bij toediening van 10 gr. phloridzine per os, verkreeg v. Mering in 19 uur 235 c.c. urine met 12% suiker = 28,2 gr. suiker.

Formule II geeft:

$$19 \times 236 \times 0,366 \times 10 = 17756 \text{ gr.}$$

Dezelfde dosis phloridzine gaf in 48 uur 42 gr. suiker.

Volgens de formule: 44858 gr.

Bij subcutane injectie kreeg v. Mering glycosurie, die sterker was en korter duurde. Door injectie van 1 gr. phloridzine gaf een hond in 48 uur 108 gr. suiker.

De formule laat berekenen 4485 gr.

Veel geringer is echter het verschil als men zeer kleine doses toedient. v. Mering injecteerde een hond 0,050 gr. phloridzine en verkreeg in 8 uur 110 c.c. urine met 8% = 8,8 gr. suiker. De formule geeft 37 gr. suiker. Het verschil is dus veel kleiner, maar toch nog ruim voldoende.

Er is dus voldoende aangetoond, dat bij confrontatie van Minkowski's hypothese met de uitkomsten van proeven op menschen, konijnen en honden, niets blijkt van de door Cremer genoemde wanverhouding tusschen de kleine hoeveelheden toegediende phloridzine en de groote quantiteiten uitgescheiden suiker. Integendeel zouden volgens

Minkowski's theorie nog veel grootere hoeveelheden suiker uitgescheiden kunnen zijn.

De 'tlaatst vermelde proef van v. Mering geeft intusschen eene aanwijzing om de vergelijking van cijfers, zooals dit boven geschiedde, voor steeds kleinere doses voort te zetten. Cremer heeft deze kleinste doses blijkbaar niet op het oog gehad. Hij zegt er altans niets van en in het opstel van Cremer en Ritter staat uitdrukkelijk, dat de werking van zeer kleine subcutane doses niet onderzocht is, daar het hun alleen om groote suikeruitscheidingen te doen was.

In denzelfden geest als Cremer spreekt Richter zich over Minkowski's theorie uit:

»— Ik wil hier eene opmerking over de grootte
 »der phloridzine-doses invoegen, die voor de geheele
 »theorie der phloridzine-werking niet zonder belang
 »is. Het konijn gaat in het algemeen door voor een
 »dier, dat tegen phloridzine betrekkelijk refractair
 »is en waarbij om glycosurie te verwekken, vrij
 »grootte doses noodig zijn, grootere bijv. dan bij
 »een' hond. En toch gelukt het, gelijk ik mij her-
 »haaldelijk overtuigd heb, ook hier, al is het dan
 »ook niet zoo constant, met zeer kleine doses,
 »reeds met 0,020 gr. phloridzine, een positief resultaat
 »te krijgen. Bij den mensch zijn door v. Mering,
 »Klemperer, Magnus—Levy en anderen zeer
 »grootte doses gebruikt. Het honderdste deel dezer
 »doses is echter voldoende. De talrijke proeven
 »op menschen, die ik met L. Caspar genomen

»heb, toonen geheel in overeenstemming met
 »Achard en Delamare aan, dat men met 0,005
 »gr. phloridzine subcutaan bij den normalen mensch
 »met zekerheid eene suikeruitscheiding van ver-
 »scheidene grammen veroorzaakt. Met het oog op
 »dit feit is het moeilijk nog te gelooven aan eene
 »hypothese, die door vele auteurs nog steeds vol-
 »gehouden wordt. Zij stellen zich voor, dat de
 »phloridzine in het organisme, evenals in eene
 »reageerbuis, speciaal door de werkzaamheid der
 »nieren, in phloretine en suiker gesplitst wordt en
 »dat de vrijkomende phloretine zich steeds weer
 »opnieuw met suiker verbindt en deze telkens
 »weer afgesplitst en uitgescheiden wordt. Cremer
 »heeft vroeger dit reeds bestreden op grond van
 »de wanverhouding tusschen de quantiteit phloridzine
 »en de hoeveelheid uitgescheiden suiker, en wij die
 »weten, dat deze wanverhouding eene nog veel
 »grootere is, moeten deze verklaring geheel ver-
 »werpen en zien in de phloridzine-werking eene
 »echte secretie van de niercellen, die op de een
 »of andere tot nu onbekende wijze door de phlo-
 »ridzine veranderd zijn."

Dat men met 0,020 gr. phloridzine bij konijnen
 duidelijk glycosurie verkrijgt, vindt men in mijne
 proeven geheel bevestigd. Zelfs bleef deze glycos-
 urie geen enkelen keer uit, zooals Richter wel
 schijnt gezien te hebben.

Indien nu Cremer terecht van eene wanverhou-
 ding gesproken had, zou bij deze kleinere doses deze
 wanverhouding ongetwijfeld nog veel grooter zijn.

Wij hebben echter aangetoond, dat Cremer's bewering niet door cijfers bevestigd werd. En ook herhalen wij, dat het ons niet mogelijk lijkt in deze gevallen zoo maar op het oog af te schatten, bij welke hoeveelheid phloridzine en welke quantiteit suiker eene wanverhouding bestaat en bij welke niet.

Combineert men nu echter Richter's kleine doseering met de door Cremer aangegeven redeneering van Heidenhain, dan krijgt Minkowski's theorie werkelijk een' schok.

Achard en Delamare geven nl. aan bij normale menschen met 0,005 gr. phloridzine subcutaan in ± 3 uur eene hoeveelheid suiker gekregen te hebben, schommelend tusschen 0,5 en 2,5 gram.

Past men onze vroeger genoemde formule III toe, nl.:

$$b \times 160 \times 0,396 \times a,$$

dan krijgt men:

$$3 \times 160 \times 0,396 \times 0,005 = 0,95 \text{ gr.},$$

dus te weinig.

Uit de combinatie der redeneeringen van Cremer ¹⁾ en Richter besluit men dus werkelijk tot de door hen, m.i. veel te vaag genoemde wanverhouding

¹⁾ Cremer zegt op eene andere plaats in zijn opstel, n.l. bij de bespreking van Zuntz' proef, dat de cijfers van Zuntz er toe bijdragen om Minkowski's theorie onwaarschijnlijk te maken. Zooals meegedeeld is, wendde Zuntz kleine doses phloridzine aan, en al zijn zijne suikerbepalingen uit zeer kleine hoeveelheden urine ook misschien niet zeer nauwkeurig, toch is Cremer's opmerking juist. Volgens Heidenhain's redeneering, op de theorie van Minkowski toegepast, krijgt men n.l. veel minder suiker, dan Zuntz bij zijne proeven vond.

en hierdoor gaat Minkowski's theorie ongetwijfeld in waarschijnlijkheid achteruit.

Maar weerlegd is zij er geenszins door. Wij namen Heidenhain's redeneering alleen van Cremer over en gaven alleen de bovengenoemde cijfers, om de bezwaren van Cremer en van Richter ons zoo duidelijk mogelijk te maken, maar niet omdat wij gelooven, dat, aldus redeneerend, men het afdoend bewijs kan leveren, dat Minkowski's theorie onjuist is.

Bij berekeningen volgens de gebruikte formules maakt men waarschijnlijk zeer groote fouten. Zoo ondervinden de bepalingen van den omloopstijd van het bloed veel kritiek en is men ook over de formule der phloridzine nog niet in het reine. Bovendien valt het omslachtige van de bewijsvoering volgens Cremer en Richter reeds terstond op. Voor een rechtstreeksch bewijs tegen Minkowski's theorie, waardoor men voor het begrip van den phloridzine-diabetes met deze hypothese geen rekening meer zou behoeven te houden, is het bovenstaande gecijfer geheel onvoldoende.

Want wil men aan Minkowski's theorie blijven vasthouden, dan kan men immers nog aldus redeneeren: »Hoe het precies in zijn werk gaat, laat ik in het midden, maar de phloridzine-glycosurie hangt af van de aanwezigheid van de phloridzine in het organisme ¹⁾ en niet van eene door de

¹⁾ Men stelle zich bijv. voor, dat de phloridzine, resp. phloretine, als het ware in de nieren genesteld blijft, telkens suiker afsplitst en zich met nieuwe door het bloed aangevoerde suiker verbindt. Dan vervalt de grens, die de Heidenhain'sche redeneering aan het aantal splitsingen en verbindingen in een zeker tijdsverloop stelt.

phloridzine in de nieren teweeggebrachte verandering.

Men heeft dan den grooten steun van het feit, dat, ook na langdurige toediening van groote doses phloridzine, nooit een langer blijvende diabetes gezien is. v. Mering, die een' mensch 30 dagen lang 2 gr phloridzine d.d. injecteerde, zag de glycosurie ook prompt ophouden, toen hij zijne injecties staakte.

Ook de vroeger reeds vermelde mededeeling van Moritz en Prausnitz, dat de phloridzine even lang in de urine aanwezig was, als de glycosurie duurde, wijst op een direct verband tusschen suikeruitscheiding en de aanwezigheid der phloridzine in het lichaam, en niet op eene verandering van de nier door de phloridzine en hierdoor als het ware secundair veroorzaakte glycosurie.

Wij komen nu tot een nieuw gevaar, dat Minkowski's hypothese bedreigt, n.l. de onderzoekingen van v. Kossa.

v. Kossa wijst er op, hoe gebrekkig de pathologisch-anatomische veranderingen der organen door phloridzine-werking zijn nagegaan. De eenige meer volledige publicatie is die van Trambusti en Nesti. Deze experimenteerden op konijnen en honden. Gedurende 3—15 dagen kregen de dieren phloridzine per os, in stijgende doses van enkele centigrammen tot $\frac{1}{2}$ gram per kilo lichaamsgewicht. Hunne resultaten bij konijnen deelen Trambusti en Nesti zelfs niet mee, omdat zij nooit noemens-

waardige veranderingen vonden. Bij honden daarentegen trad steeds eiwit in de urine op, terwijl de dieren sterk vermagerden. In de nieren werd coagulatie-necrose gevonden, op sommige plaatsen glycogeen- en hyaline-degeneratie, overeenkomende met de veranderingen, die E b s t e i n in de nieren van diabetes-lijdens vond.

v. Kossa gebruikte voornamelijk konijnen en zag, in tegenstelling met Trambusti en Nesti, zeer duidelijke veranderingen bij deze dieren optreden. De phloridzine werd bij sommige proeven per os gegeven, bij andere spoot hij ze subcutaan in, hetzij met, hetzij zonder toevoeging van soda.

In alle gevallen zag hij albuminurie, meestal op den tweeden dag. De albuminurie was het sterkst als de phloridzine subcutaan werd toegediend. Hierbij merkt v. Kossa op, dat ook soda zonder phloridzine bij konijnen albuminurie geeft. Bij een konijn van 1500 gr. zou eene waterige oplossing van 0,5 gr. carbonas natricus, in doelmatige verdunning subcutaan ingespoten, den volgenden dag albuminurie geven. Het natriumcarbonaat versterkt volgens v. Kossa de schadelijke werking der phloridzine op de nier.

Wordt het dier herhaaldelijk phloridzine toegediend, dan blijft de albuminurie nog weken of zelfs maanden bestaan, nadat men met de toediening heeft opgehouden. In de urine komen cilinders en nierepitheliën, met andere woorden er ontwikkelt zich eene chronische nephritis, die het dier sterk doet vermageren en ten slotte succombeeren. Deze

zware verschijnselen treden niet alleen na toediening van groote doses phloridzine op, maar ook reeds na betrekkelijk kleine hoeveelheden, bijv. eenmalige toediening van 0,3 gr.

De doses phloridzine, die v. Kossa per os toediende, waren meest 1 of 2 gram, zonder soda, om den anderen dag. In het geheel kregen de dieren 5 of 6 gram. In de urine, die elken dag werd onderzocht, was altijd eiwit, nooit suiker. Microscopisch vond hij:

»— In de meeste tubuli contorti zijn de celgrenzen niet te zien, tevens zijn de epitheelcellen »gezwollen, sterk gekorrelt en troebel; ook de »kernen zijn gezwollen, maar voldoende gekleurd. »In enkele tubuli is het epitheel bezig af te vallen, »met weinig kernen. Het lumen van eenige kanaaltjes is geheel gevuld met celresten of met fijnkorrelige, bijna hyaline cilinders. De tubuli recti »verkeeren grootendeels ook in dezen toestand van »troebele zwelling, enkele hebben echter een geheel »normaal epitheel. Aan de glomeruli zijn geen »pathologische veranderingen; het bindweefsel is »niet vermeerderd. Glycogeen- of hyaline-degeneratie, »zoals Trambusti en Nesti in de nieren van »honden na toediening van phloridzine vonden, was »niet aan te toonen."

Bij subcutane toediening verkreeg v. Kossa met 2 gr. phloridzine (in 20 c.c. water met 0,5 gr. soda opgelost) veel eiwit en suiker in de urine, eveneens met 1,8 gr. phloridzine zonder toevoeging van soda.

Werd de phloridzine subcutaan gegeven, dan waren de microscopische veranderingen veel sterker. In hoofdzaak betroffen deze weder de tubuli contorti; ook aan het epitheel der glomeruli waren enkele degeneraties te zien.

Merkwaardig is de waarschuwing van v. Kossa voor de bij konijnen voorkomende idiopathische albuminurie. In een vol half jaar kon hij van de in zijne woonplaats gekochte konijnen er slechts één of twee gebruiken; alle andere hadden albuminurie. Hij raadt dus zeer terecht aan, vóór elk experiment de urine van het proefdier verscheidene malen op eiwit te onderzoeken.

v. Kossa stelt nu ten slotte de vraag, of de albuminurie en de pathologisch-anatomische veranderingen der nieren door de onmiddellijke werking der phloridzine veroorzaakt worden, dan wel slechts secundaire verschijnselen der phloridzine-glycosurie zijn. Voor deze laatste opvatting zou pleiten, dat in de nieren van diabetes-lijdens dikwijls dezelfde troebele zwelling is gevonden als Albertoni en Pisenti door toediening van aceton en diaceetzuur experimenteel bij dieren veroorzaakten. Op grond van de mededeelingen van Albertoni en Pisenti kwamen dan ook Trambusti en Nesti tot de gevolgtrekking, dat de nierveranderingen en de albuminurie bij phloridzine-diabetes voor een groot deel door het aceton veroorzaakt werden.

v. Kossa is het hier niet mee eens, omdat uit zijne proeven blijkt, dat de albuminurie reeds optreedt, als het dier nog niet diabetisch is geworden. Ook

zag hij de veranderingen in de nieren bij konijnen, die gedurende het experiment in het geheel geen glycosurie vertoond hadden.

v. Kossa geeft dus als zijne meening te kennen, dat de albuminurie en de nierveranderingen berusten op eene directe werking der phloridzine op de nieren.

Wat is nu de beteekenis van v. Kossa's proeven, en vooral wat bewijzen zij tegen de theorie van Minkowski?

Volgens Minkowski staat bij den phloridzine-diabetes de nier als het ware buiten het proces, wordt zij er niet door veranderd. Nu echter blijkt uit v. Kossa's proeven, — en heel terecht vindt hij het onbegrijpelijk, dat geen der velen, die met phloridzine experimenteerden, hierop wezen — dat de phloridzine albuminurie veroorzaakt. Eene nier, die eerst niet, daarna wel albumen doorlaat, is veranderd. Door toediening van phloridzine ontstaat dus glycosurie én albuminurie.

Wil men nu aan Minkowski's hypothese vasthouden, dan moet men zeggen: »De werking van phloridzine bestaat in het veroorzaken van glycosurie; deze komt tot stand door een eenvoudig splitsingsproces in de nier, waarbij de nier zelve niet veranderd wordt. Bovendien en afgescheiden van deze werking heeft de phloridzine een beschadigend effect op de nier, waardoor albuminurie optreedt.»

Het ligt voor de hand, dat deze redeneering,

zoolang zij geheel hypothetisch wordt opgesteld en niet op feiten berust, zeer leelijk en gewrongen is. Want ieder onbevooroordeelde zal niet zóó redeneeren, maar als volgt: »Ik heb eene stof, die èn suiker èn eiwit in de urine doet verschijnen. Hoe de suiker er in komt, weet ik niet; dit kan bij intacte en bij beschadigde nier geschieden. De albuminurie daarentegen wijst direct op eene laesie van de nier. De eenvoudigste verklaring dezer beide feiten is dus, dat èn glycosurie, èn albuminurie van eene beschadiging van de nier afhangen.»

En hiermee zou dus de theorie van Minkowski vervallen.

Beschouwen wij nu echter v. Kossa's mededeelingen nauwkeuriger, dan valt reeds dadelijk op, dat glycosurie en albuminurie geenszins nauw verbonden zijn, geenszins parallel gaan. Zoo heeft hij in de eerste twee der vier proeven, die hij publiceert, wel eiwit maar geen suiker gekregen. (Dit is niet te verwonderen, omdat Cremer en Ritter juist op het gewicht der toevoeging van soda gewezen hebben). De nier is dus beschadigd door de phloridzine, maar zonder suiker door te laten. Dit wijst dus op de mogelijkheid van twee afzonderlijke processen: 1^e beschadiging van de nieren, zoodat eiwit wordt doorgelaten, en 2^e een proces in de nier maar niet beschadigend, zoodat suiker in de urine verschijnt.

Dat nu in de volgende twee van v. Kossa's proeven bij subcutane toediening der phloridzine

(ééns zonder soda) én suiker én eiwit in de urine optreedt, kan dus veroorzaakt worden, doordat in de eerste plaats de phloridzine, evenals in de eerste twee proeven, de nier beschadigd heeft, waardoor eiwit in de urine optreedt, en vervolgens de phloridzine zich heeft gesplitst in suiker en phloretine zonder den nierelementen schade toe te brengen.

Korter uitgedrukt kan men dus zeggen: »Om waarschijnlijk te maken, dat de suikerafscheiding na phloridzine-gebruik afhangt van eene beschadiging van de nier, en hierdoor Minkowski's theorie te verwerpen, zou men moeten vinden geen suiker zonder eiwit en geen eiwit zonder suiker.»

Dat dit nu niet het geval is, ziet men zeer duidelijk uit mijne proeven. In proef I—VI (hoofdstuk IV) is de urine herhaaldelijk op eiwit onderzocht; dit staat echter niet in het protokol, omdat niet nauwkeurig is aangeteekend welke porties onderzocht zijn. In proef VII—X daarentegen ziet men van elke portie de eiwit-reactie vermeld en is slechts in één portie, n.l. eene suikerhoudende portie van proef VIII een spoor eiwit gevonden. Alle andere urines, suikervrije en suikerhoudende, bevatten geen eiwit. In elke proef is daarentegen met de phloridzine eene zeer duidelijke glycosurie verkregen.

Hieruit blijkt dus duidelijk, dat er volstrekt geen verband bestaat tusschen de glycosurie-veroorzakende werking van de phloridzine en de tweede eigenschap dezer stof, n.l. om de nier te beschadigen, zoodat albuminurie en histologische veranderingen ontstaan. Ik kreeg steeds sterke glycosurie en — van het spoor

eiwit in één geval afgezien — nooit albumen. ¹⁾

Om nu nog den invloed van herhaalde kleine phloridzine-injecties op de nier na te gaan, nam ik de volgende proeven.

Bij de konijnen A, B en C werd eene maand lang dagelijks 0,1 gr. phloridzine ingespoten ²⁾. In het geheel kregen zij dus 3 gr. Konijn A was bij vroegere proeven reeds ruim 0,5 gr. toegediend, het kreeg dus in het geheel ruim 3,5 gr. phloridzine in twee maanden. De injecties werden in den beginne intraveneus aan het oor gegeven, later door gebrek aan injectieplaatsen subcutaan aan het oor en eindelijk subcutaan aan den rug.

Ik overtuigde mij herhaaldelijk, dat :

- 1^e glycosurie bij alle dieren optrad, ook na de injecties onder de rughuid ;
- 2^e de glycosurie korter dan 24 uur duurde en telkens weer voorbijging ; er dus, tusschen de werking van twee injecties in, geen blijvende diabetische toestand was ;

¹⁾ Hiertegen is in te brengen, dat v. Kossa de albuminurie pas op den dag na de injectie zag optreden. (Of de urine een of meer uren na de injectie onderzocht is, blijkt niet uit zijne proeven). Tusschen mijne proeven verliepen steeds een of meer dagen, waarop de urine wel een' enkelen keer, maar niet geregeld op albumen is onderzocht, zoodat de albuminurie mij ontsnapt zou kunnen zijn. Dit is echter onmogelijk bij de nu volgende proeven, waarbij ik eene maand lang dagelijks phloridzine toediende.

²⁾ Gedurende mijne afwezigheid werden de injecties door de Drs. Jansen en de Graag verricht, wier hulp ik hier dankbaar gedenk.

3^e in geen der porties urine, suikervrije noch suikerhoudende, albumen was.

De dieren werden gedood, macroscopisch waren aan de organen geen afwijkingen waar te nemen. Microscopisch onderzocht ¹⁾, vertoonden de nieren geen spoor van nephritis. Op sommige plaatsen was de normaliter aanwezige korreling van het epitheel der tubuli contorti wat grof; soms scheen daarbij het epitheel gezwollen en waren de kernen donker en klein. De drie dieren vertoonden deze afwijking (?) geheel in dezelfde mate. Zooals boven gezegd, beschrijft v. Kossa ook korreling en zwelling van de epitheliën der tubuli contorti. Bij mijne konijnen ontbrak echter albuminurie geheel en is het wel zeer twijfelachtig, of deze geringe veranderingen als eene beschadiging van de nier mogen opgevat worden.

Volgens Flemming onderzocht, vertoonde zich nergens in de cellen van het parenchym en stroma der nier eenig vet. Ook de lever der konijnen werd microscopisch onderzocht; afwijkingen werden niet gevonden.

Uit deze proeven blijkt dus, dat konijnen eene maand lang dagelijks phloridzine-glycosurie kunnen vertoonen, zonder dat eiwit in de urine optreedt en zonder dat de nieren duidelijke histologische veranderingen ondergaan.

¹⁾ Ik betuig mijn' hartelijken dank aan de Drs. Polak Daniëls en de Graag voor hunnen grooten steun bij dit onderzoek.

Het verschil tusschen de uitkomsten van v. Kossa en de mijne zou nog veroorzaakt kunnen worden door de grootere doses phloridzine, die v. Kossa toediende. Zijne doses waren 1 à 2 gr.; eens kreeg hij ook met 0,3 gr. albuminurie. Mijne doses waren 0,020 en 0,1 gr.

Mijne latere proeven toonen echter aan, dat er nog andere invloeden in het spel moeten zijn. Bij de proeven XV, XVI en XVII is 1 gr. phloridzine ingespoten en slechts tweemaal, in één portie van proef XV en in één van proef XVI, een zeer gering spoor albumen gevonden, dat terstond weer verdwenen was. De urines zijn gedurende eene week na de injectie dagelijks onderzocht.

Ook de hoeveelheden soda waren bij deze proeven en bij proef XIV zeer groot (0,6 gr.) en zouden, als v. Kossa gelijk had, zeker albuminurie hebben moeten geven.

Er blijft dus eene tegenspraak, die ik niet kan verklaren, tusschen de resultaten van v. Kossa en de mijne.

Geheel in overeenstemming met Trambusti en Nesti heb ik dus de door v. Kossa bij konijnen beschreven albuminurie en nierbeschadiging ten gevolge van de phloridzine, niet kunnen waarnemen.

In elk geval is het gebleken, dat phloridzine-glycosurie niet steeds tot albuminurie leidt.

Resumeerende het in dit hoofdstuk over Minkowski's hypothese gezegde, komen wij dus tot de conclusie, dat geen der vele tegenstanders der

theorie haar weerlegd heeft. Wel hebben Cremer en Richter hare waarschijnlijkheid geschokt, maar een afdoend bewijs, zooals wij dat in het volgende hoofdstuk meenen te leveren, ontbreekt tot nu toe geheel.

VIERDE HOOFDSTUK.

Eigen onderzoek.

Onderstaande proeven tracht ik zoo nauwkeurig mogelijk tot in allerlei kleinigheden te beschrijven. Meer dan ooit is mij bij het nagaan der litteratuur opgevallen, hoe onaangenaam het is en hoeveel het onwillekeurig de waarde eener proef in onze schatting benadeelt, als men verschillende onderdeelen niet nauwkeurig vindt beschreven.

De kritische lezer eener experimenteele verhandeling wijkt herhaaldelijk van den gedachtengang van den schrijver af, zoodat bijomstandigheden, die de experimentator, als zijnde van geen gewicht, nalaat voldoende te beschrijven, voor den lezer vaak zeer voornaam zijn. Men kan bij het beschrijven van experimenten dus niet volledig en nauwkeurig genoeg zijn.

Alle proeven zijn op konijnen genomen en zóó ingericht, dat één persoon zonder assistentie alles kan verrichten.

De dieren werden gevoed met versche koolblaren. De urine der konijnen werd verkregen door cathete-

risatie met een' zeer dunnen Nélaton. Hiervoor werd het dier op de plank gebonden. Terstond daarna losgemaakt, werd het gezet in een hok met platten, aflopenden, zinken bak, waaronder eene kom. Zoo kon dus geen urine verloren gaan. Na eenigen tijd werd het dier weer opgebonden en gecatheteriseerd. Bij een der dieren had ik mij slechts bij het hok te vertoonen of er tegen te kloppen, om hem terstond te doen urineeren.

Zooals bekend, is bij voedsters catheterisatie niet mogelijk en werden dus zooveel mogelijk rammen gebruikt. Deze zijn hypospadisch en geven soms moeilijkheden bij het invoeren van den catheter. Ik raad aan, zooveel mogelijk den voorwand van de urethra te volgen; ondervindt de catheter weerstand, dan kunnen draai-bewegingen dezen vaak overwinnen. Bij vroegere konijnproeven catheteriseerde ik met een' dunnen, half-stijven Porgès-catheter. Hierbij gebeurde het herhaaldelijk, dat de catheter zonder bezwaar in de blaas kwam, maar geen druppel urine verscheen, zonder dat ik daarvoor eene reden kon vinden. Bij gebruik van den slappen Nélaton heb ik nooit moeilijkheden ondervonden.

In den beginne werd de catheter steeds zorgvuldig uitgekookt; hij wordt dan echter week en is moeilijker in te voeren. Later zorgde ik alleen voor huishoudelijke reiniging onder de kraan en zindelijk bewaren, en zag nooit iets van cystitis.

De dieren werden zoo kort mogelijk opgebonden gehouden, om toestanden als »Fesselungs''-glycosurie, zooals die bij katten is waargenomen (cf.

hoofdstuk I), uit te sluiten. Bovendien vermindert de urine-secretie bij het opgebonden dier zéér en weigert het in die houding te eten. Maakt men het echter los en zet het in het hok, dan eet het terstond weer (De allereerste malen meestal nog niet; het moet er aan wennen!) en secerneert behoorlijk urine.

Blaasspoelen geschiedde door middel van eene gewone spuit van 100 c. c. met fijn aanzetstuk, die bewaard werd in telkens ververscht, gekookt water. Bij het blaasspoelen gebruikte ik gekookt water van 30—35°. Er werd gespoeld tot het water geheel helder en ongekleurd afliep; hiervoor was 50--100 c. c. steeds voldoende. Door meting werd vastgesteld, dat de hoeveelheid ingespoten vloeistof ook weer geheel was afgeloopen. Lichte druk op het onderlijf bespoedigde hierbij de ontleding der blaas.

Ik gebruikte phloridzine van Merck, waarvan ik telkens eene versche oplossing bereidde. Bij 5 deelen phloridzine werden 3 deelen soda gevoegd, het mengsel lost dan in nagenoeg elke hoeveelheid warm water op en blijft ook opgelost bij bekoeling. Dit heeft het voordeel, dat men de dosis phloridzine kan verhoogen, door eenvoudig wat minder water ter oplossing te nemen. Ik behoefde dus bij de proeven I--XIII nooit meer dan één Pravaz' spuitje te injecteeren, waardoor de invloed van de intraveneus geïnjecteerde hoeveelheid vloeistof geheel op den achtergrond trad.

Neemt men te weinig soda, dan lost de phloridzine in zoo weinig water niet op, of slaat bij geringe afkoeling weer neer.

De oplossing werd in eene uitgekookte reageerbuis of in een' met kokend water gereinigden, kleinen mortier bereid, de hoeveelheid heet water er uit een uitgekookt maatglas bijgevoegd. Was de oplossing tot 38° afgekoeld, dan werd zij in den iets verwarmden Pravaz opgezogen en ingespoten. Het spuitje werd in gekookt water bewaard en evenmin als de spuit voor blaasspoeling, voor andere doeleinden gebruikt.

De injecties geschieden met eene zeer fijne canule, die telkens na gebruik zorgvuldig met alcohol en aether gedroogd werd.

Ik injecteerde intraveneus aan den buitenkant van het oor, om het andere links en rechts. Het beste is de randvene te nemen, die vrij dun lijkt, maar bij lichte centrale compressie flink aanzwelt. Men begint aan den top van het oor en kiest de verdere injectie-plaatsen steeds meer naar den kop toe. In den beginne koos ik de centrale, aan den wortel van het oor gelegen, veel dikkere vene-stammen, waarin de randvene uitloopt. Behalve het bezwaar van minder injectie-plaatsen, ondervindt men, dat deze vene-stammen minder oppervlakkig en veel losser bewegelijk liggen, zoodat de injectievloeistof dikwijls geheel of gedeeltelijk subcutaan in plaats van intraveneus terecht komt, hetgeen door eene zwelling rond de plaats van injectie verraden wordt. In de randvene gelukt de injectie zoo goed als altijd.

Men fixeert het oor tusschen de vingers van de linker hand, scheert op de plaats van injectie de

haren geheel weg, steekt met de rechter hand de canule in, die men dan een eindje centraal in de vene kan opschuiven. Er komt meestal wat bloed langs de naald naar buiten. Drukt men nu op den stempel, dan ziet men in de doorschijnende vene de vloeistof wegschieten, zonder eenige zwelling in de rondte. Met een' druppel collodium wordt het wondje gesloten. Behalve soms op het eerste oogenblik der injectie, geven de dieren nooit een teeken van pijn. Een' enkelen keer is tengevolge der injectie eene kleine ettering aan het oor opgetreden.

De urine werd voor elk onderzoek steeds gefiltreerd door een met water nat gemaakt filter.

De wijze van suikeraantooning gaf mij groote moeilijkheden. Het gemis aan eenheid in de literatuur over de waarde der suikerreacties is werkelijk verbazend. In elk nieuw artikel, dat men leest, vindt men een of meer reacties geheel verworpen, die in een ander stuk als absoluut betrouwbaar werden aangeprezen, en eene andere reactie de beste genoemd, waarvan men juist gelezen had, dat zij onbetrouwbaar was. Slaat men de gebruikelijkste laboratoriumboeken op, dan vindt men bij Le Nobel Nylander als de beste reactie genoemd, de gistproef zou minder gevoelig zijn. Bij Hoppe-Seyler daarentegen krijgt Nylander alleen negatieve waarde en is de gistproef de beste. v. Jaksch beveelt Nylander aan, echter niet absoluut en noemt de phenylglycosazonproef de beste. Tappeiner is weer voor Nylander, etc. Zoo gaat het voort: het eene artikel steeds in tegenspraak

met het andere. Bij de grootere verhandelingen is het niet beter gesteld; ik noem alleen nog maar Breul, die Nylander de gevoeligste en betrouwbaarste proef vindt, en het mooie en uitvoerige artikel van Moritz, die de gistproef warm verdedigt.

Het was mij onmogelijk eene vaststaande meening uit al deze opinies te vormen. Ook de dissertatie van M. des Bouvrie, die voor dezelfde moeilijkheid stond, bracht mij niet verder.

Ik koos ten slotte de biologische methode boven de chemische, met dien verstande echter, dat bij den minsten twijfel, en vaak ook reeds zonder dien, indien ik slechts genoeg urine had, de chemische reacties ook werden ingesteld.

Ik gebruikte de bekende gistbuisjes van Einhorn en deed, gedachtig aan Moritz' raad om slechts 2% gist toe te voegen, 0,2 gr. gist, nauwkeurig afgewogen, in ieder buisje. Heeft men heel weinig urine, dan kan men des noods het buisje met 6 à 7 c.c. juist vullen. Gewoonlijk gebruikt men ± 10 c.c. Het groote voordeel dezer kleine hoeveelheden gist is het gemis der zeer storende gasbelletjes, die anders vaak zonder aanwezigheid van suiker optreden. Ik kreeg op deze wijze bij suikervrije urine zoo goed als geen enkel belletje. Wijnsteenzuur werd niet toegevoegd. Ik gebruikte de gewone gist uit den handel, die ik elken dag versch kreeg. In een koel vertrek (het was zomer) liet ik de urine 24 uur bij kamertemperatuur gisten. Op deze wijze liet zich 0,1% suiker nog zeer goed

aantoonen. In vele gevallen had ik zoo weinig urine, dat zij 1-4 maal moest verdund worden. Dit gaf over het algemeen geen bezwaar.

Twijfelde ik, of het gevormde gas wel koolzuur was, dan werd het buisje geheel bijgevuld met kali, met den vinger gesloten en omgedraaid. Is het gas lucht, dus verdwijnt het niet, dan blijft de vinger los op het buisje liggen; is het koolzuur, dan wordt door het ontstane luchtledig de huid sterk naar binnen gezogen. Controlebuisjes met suikeroplossing en gewoon water werden steeds ingesteld; de gist, die gebruikt werd, was steeds zuiver en werkzaam.

Gaf de gistproef twijfel, of had ik genoeg urine, dan werden nog ingesteld Trommer, Nylander en glycosazon. Voor Trommer werd de urine, die door het toevoegen van kali en overmaat van kopersulfaat een dik neerslag had gekregen, opnieuw gefiltreerd. De suikerhoudende urine loopt dan blauw, normale urine geel door. Een druppel toegevoegd kopersulfaat blijft nu onopgelost en geeft in de kou of bij verwarming de rood-gele kleur.

Voor Nylander werd $\frac{9}{10}$ urine met $\frac{1}{10}$ reagens 3 minuten gekookt. Negatief noemde ik de reactie als de kleur wit of licht geel bleef, dubieus bij vuilgele, positief bij zwarte verkleuring.

De glycosazon-kristallen werden aldus bereid. Doe in eene reageerbuis 5 druppels phenylhydrazine, 10 druppels acidum aceticum glaciale en voeg hierbij 1 c.c. eener geconcentreerde keukenzout-oplossing. Dit geeft eene kaasachtige massa. Hierbij 3 c.c. urine en vervolgens 2 minuten koken. Na

langzaam afkoelen wordt een druppel op een object-glas gelegd. De gele kristallen zijn meestal reeds macroscopisch, anders microscopisch te zien.

Ik kende aan Nylander en glycosazon slechts negatieve waarde toe en vond dan ook ieder van hen eenmaal positief, terwijl de overige drie reacties negatief waren ¹⁾. Trommer was eens negatief, hoewel duidelijk suiker aanwezig was. De gistproef handhaafde steeds de hoge positie, die haar door velen wordt toegekend.

Van de polarimetrische methode heb ik in het geheel geen gebruik gemaakt en wel om de volgende reden. Cremer en Ritter ontdekten, dat de urine na phloridzine-gebruik sterk linksdraaiend was. Zij schreven dit toe aan de uitgescheiden phloridzine en trachtten deze zelfs aldus quantitatief te bepalen. Later heeft Cremer dit echter herroepen, daar hem bleek, dat de linksdraaiing slechts voor een klein deel van phloridzine en verder van onbekende stoffen afhing. Om het suikergehalte te bepalen zou men nu wel van de uitgegiste urine deze linksdraaiing kunnen bepalen en bij de gevonden rechtsdraaiing kunnen optellen. Maar vooreerst gaat dit bij kleine hoeveelheden urine niet gemakkelijk en moet men bovendien hiervoor de urine weer helder maken. En van bijna alle methoden om de urine in deze gevallen helder te maken, is gebleken, dat zij deze linksdraaiing verminderen; ook van de enkele metho-

¹⁾ Nylander gaf ook herhaaldelijk een dubieus resultaat bij niet-aanwezigheid van suiker.

den, die nog de hoogste waarde geven, is dit dubieus. Alles bij elkaar genomen is de kwestie dezer linksdraaiing nog niet voldoende uitgemaakt, en dit gevoegd bij de kleine hoeveelheden urine, waarop ik vaak was aangewezen, deed mij de polarimetrische methode zelfs als kwalitatieve suikerreactie niet verkieslijk zijn.

Mijne eiwitreactie was die met azijnzuur en ferro-cyaankalium; in gevallen van twijfel gebruikte ik sulfosalicylzuur en de reactie van Heynsius.

Ter aantooning van phloridzine maakte ik gebruik van de vanilline-reactie en die met ijzerchloride. De eerste heeft vooral voor, dat slechts enkele druppels urine noodig zijn.

Ik gebruikte eene glazen pipet van 5 c.c., om bij elke proef druppels van nagenoeg dezelfde grootte te krijgen.

In een porseleinen schaalje deed ik dan:

2 druppels urine

2 » acid. hydrochl. dil.

4 » alcoholische vanilline-oplossing
(vanilline 1, alcohol. abs. 30).

Het schaalje wordt nu boven de vlam verwarmd. Men let op den inkrimpenden vloeistofrand, die bij aanwezigheid van phloridzine rose wordt.

Om de reactie te beproeven maakte ik verdunningen van phloridzine met een weinig urine en verder water. Bij $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{200}$ en $\frac{1}{500}$ was de reactie duidelijk positief. Bij $\frac{1}{1000}$ moest zij met zorg uitgevoerd worden.

De waarde der reactie is echter zeer afhankelijk van de oefening van den onderzoeker. Op denzelf-

den dag verkreeg ik ten slotte door telkens herhalen en scherp toekijken eene positieve reactie bij $\frac{1}{2500}$, $\frac{1}{5000}$ en $\frac{1}{10000}$. Bij $\frac{1}{20000}$ was de reactie soms positief, soms negatief. Nu kan men echter niet telkens als men de reactie wil aanwenden, zich eerst een uur of langer gaan oefenen en het bleef een feit, dat, de reactie herhalend, ik op denzelfden dag telkens scherper ging zien.

Ik besloot daarom alleen die reactie positief te noemen, die terstond bij eenmalige uitvoering een' helder rosen rand vertoonde.

Dezen kreeg ik alleen bij $\frac{1}{1000}$ (Beproefd zijn nog $\frac{1}{2000}$, $\frac{1}{3000}$, $\frac{1}{4000}$, $\frac{1}{5000}$, $\frac{1}{10000}$, $\frac{1}{20000}$. Deze verdunningen waren geheel met urine, niet met urine en water).

Voor de ijzerchloride-reactie gebruikte ik sol. chloret. ferric. 10 % en liet hiervan eerst één druppel bij de urine vallen, lette op hoe deze verkleurde en voegde daarna eene overmaat toe. Ter vergelijking werd dezelfde urine zonder toevoeging van phloridzine genomen. De enkele druppel kleurt zich bij aanwezigheid van phloridzine donker-roodbruin, bij schudden wordt de urine vuilgeel. Overmaat ijzerchloride geeft bij veel phloridzine donker paars, bij minder roodbruin. $\frac{1}{200}$ en $\frac{1}{400}$ gaf donker paars, $\frac{1}{800}$ roodbruin. Bij $\frac{1}{1000}$ en $\frac{1}{1600}$ moet men vergelijken met de normale urine, er is dan nog een duidelijk verschil. Bij $\frac{1}{2500}$ eveneens; $\frac{1}{3200}$, $\frac{1}{5000}$ en $\frac{1}{10000}$ geven nog maar een zeer zwak verschil. Het heeft mij wel toegeschenen, of de grondkleur der urine, afhangende van hare meer of min-

dere concentratie, op de reactie van invloed was.

Van de nu volgende proeven hadden de eerste vijf ten doel mij in de phloridzine-werking te oriënteren.

Proeven I tot en met X alle op konijn A, ram, wegende 2,400 kilo. Bij proef I tot en met VI werd ingespoten één Pravaz' spuitje van het mengsel:

$$\begin{array}{l} \text{I spuitje} = 0,020 \text{ gr.} \\ \text{phloridzine.} \end{array} \left\{ \begin{array}{ll} \text{phloridzin.} & 0,500 \\ \text{carbon. natr.} & 0,300. \\ & \text{aq. 25,—} \end{array} \right.$$

Bij proef VII — XIII één Pravaz' spuitje van:

$$\begin{array}{l} \text{I spuitje} = 0,100 \text{ gr.} \\ \text{phloridzine} \end{array} \left\{ \begin{array}{ll} \text{phloridzin.} & 0,500 \\ \text{carbon. natr.} & 0,300 \\ & \text{aq. 5,—} \end{array} \right.$$

Proef I. 16 Juni. Kon. A.

- 16/6. 11.30 's morg. Catheterisatie: 30 c. c. urine (suiker —)
 en injectie van 0,020 gr. phloridzine in het rechter oor.
 1.45 catheterisatie: 37 c. c. (suiker sterk +).
 3.30 urineert spontaan 30 c. c. (suiker —)
 7 uur 's av. urineert spontaan 58 c. c. (suiker —).
 Van 7 uur 's av.—7 uur 's morg. urineert spontaan
 17/6. 175 c. c. (suiker —)
 10 uur 's morg urineert spontaan 175 c. c. (suiker —).
 11 uur catheterisatie: 27 c. c. (suiker —).

Bij injectie van 0,020 gr. phloridzine is er:

- A. Na $2\frac{1}{4}$ uur suiker in de urine aanwezig;
 B. na 4 uur niet meer.

Proef II. 18 Juni. Kon. A.

10 uur 's morg. per catheter 64 c. c. (suiker —) en injectie van 0,020 phloridzine in het linker oor.

12 uur per catheter 26 c. c. (suiker sterk +).

1 » » » 17 $\frac{1}{2}$ » (suiker —).

2 » » » 8 » (» —).

4 » » » 43 » (» —).

Bij injectie van 0,020 gr. phloridzine is er:

A. Na 2 uur suiker in de urine aanwezig;

B. na 3 uur niet meer.

Proef III. 20 Juni. Kon. A.

10 5 's morg. per catheter 75 c. c. (suiker —) en injectie van 0,020 phloridzine in rechter oor.

11.5 per catheter 14 c. c. (suiker sterk +).

11.8 — 11 15 blaasspoelen.

11 15 — 12.15 urineert spontaan 2 c. c.

12.15 per catheter 3 c. c., dus samen 5 c. c. (suiker —)

12.18 — 12.25 blaasspoelen.

1 25 per catheter 5 $\frac{1}{2}$ c. c. (suiker —).

Bij injectie van 0,020 gr. phloridzine is er:

A. Na 1 uur suiker in de urine aanwezig;

B. na 2 uur en 10 minuten niet meer.

Proef IV. 23 Juni. Kon. A.

Spontane urine van den afgeloopen nacht (suiker —)

11 uur 's morg. per catheter 5 c. c. (suiker —) en injectie van 0,020 phloridzine in linker oor. Catheter blijft liggen.

11.15 enkele c. c. urine (suiker duidelijk +), catheter uitgenomen, leeg laten lopen, schoongemaakt, weer ingebracht.

11.15—11.20 blaasspoelen.

Catheter blijft liggen.

11.35 enkele c. c. urine (suiker sterk +).

Catheter uitgenomen en weer ingebracht.

11.35—11.41 blaasspoelen.

Catheter blijft liggen.

12 uur enkele druppels urine (suiker zwak +).

12—12.5 blaasspoelen.

Het dier wordt losgemaakt.

1 uur per catheter enkele c. c. (suiker niet zeker —).

2 30 urineert spontaan (suiker —).

Bij injectie van 0,020 gr. phloridzine is er:

- A. Duidelijke glycosurie gedurende het eerste kwartier na de injectie;
- B. sterke glycosurie gedurende het tweede kwartier na de injectie;
- C. zwakke glycosurie gedurende de laatste 20 minuten van het op de injectie volgende uur.
- D. Of gedurende het tweede uur na de injectie deze de glycosurie geheel voorbij is, was bij proef niet duidelijk.

Proef V. 25 Juni. Kon. A.

In de urine van den afgeloopen nacht is geen suiker.

10.16 's morg. catheterisatie (suiker —) en injectie van 0,020 phloridzine in rechter oor.

10.46 per catheter $6\frac{1}{2}$ c. c. (suiker duidelijk +).

10.46—10.53 blaasspoelen.

11.16 per catheter $2\frac{1}{2}$ c. c. (suiker +).

11.16—11.20 blaasspoelen.

12.16 per catheter 15 c. c. (suiker —).

3.45 per catheter 50 c. c. (suiker —).

Bij injectie van 0,020 gr. phloridzine is er :

- A. Gedurende het eerste half uur duidelijke glycosurie ;
- B. gedurende het tweede half uur zwakke glycosurie ;
- C. gedurende het tweede uur na de injectie geen glycosurie.

Bij de nu volgende proeven werd de uitscheiding der phloridzine in de urine nagegaan. Vanilline — of vanilline + beteekent, dat met behulp der vanilline-reactie phloridzine niet of wel aantoonbaar was. Hetzelfde geldt van ijzerchloride — of ijzerchloride +.

Proef VI. 27 Juni. Kon. A.

10.28 's morg. per catheter 30 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker —} \\ \text{vanilline —} \end{array} \right\}$ en injectie van 0,020 phloridzine in linker oor.

10.38	per catheter	eenige druppels	$\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker —} \\ \text{vanilline —} \end{array} \right\}$
10.48	»	»	$\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker zwak +} \\ \text{vanilline zwak +} \end{array} \right\}$
10.58	»	»	$\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker duidelijk +} \\ \text{vanilline duidelijk +} \end{array} \right\}$
11.8	»	»	$\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker duidelijk +} \\ \text{vanilline duidelijk +} \end{array} \right\}$
11.28	»	»	$\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker +} \\ \text{vanilline —} \end{array} \right\}$
12.28	»	10 c. c.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker +} \\ \text{vanilline —} \end{array} \right\}$

Verdere porties urine suiker —, vanilline —.

- Bij injectie van 0,020 gr. phloridzine is er :
- A. Van 0—10 min. na de inj.: geen suiker en geen phlor.;
- B. » 10—20 » » » » : spoor » » spoor »
- C. » 20—30 » » » » : duid. » » duid. »
- D. » 30—40 » » » » : » » » » »
- E. » 30—40 » » » » : » » » geen »
- F. » 60—120 » » » » : » » » » »
- G. gedurende het tweede uur na de injectie duidelijke glycosurie (geen blaasspoeling);
(Ook in deze urine was geen phloridzine.)
- H. de aanwezigheid van suiker 1 uur en 20 minuten langer aan te toonen dan die van phloridzine.

In deze proef, waarin aanvankelijk suiker- en phloridzine-uitscheiding parallel schenen te zullen gaan, blijkt dus de suikeruitscheiding 2 uur te duren en die der phloridzine slechts 40 minuten.

Bij de nu volgende proeven (VII—XIII) werd 0,100 gr. phloridzine ingespoten.

Proef VII. 30 Juni. Kon. A.

Urine van den afgelopen nacht { suiker —
vanill. —
ijzerchl. —

12 uur 's midd. per catheter 35 c.c. { suiker —
alb. — } en in-
vanill. + }

jectie van 0,100 phloridzine in rechter oor.

1.40 per catheter 44 c.c.	{ suiker sterk + albumen — vanill. — ijzerchlor. +
1.40—1.45 blaasspoelen.	
3.30 per catheter 56 c.c.	{ suiker + albumen — vanill. — ijzerchlor. —
3.30—3.40 blaasspoelen.	
5.25 per catheter 70 c.c.	{ suiker — albumen — vanill. —
7 uur urineert spontaan 45 c.c.	{ suiker — albumen — vanill. —

Bij injectie van 0,100 gr. phloridzine is er:

- A. Na 1 uur en 40 min. suiker en phloridzine in de urine;
- B. na $3\frac{1}{2}$ uur suiker en geen phloridzine;
- C. na 5 uur en 25 min. geen suiker en geen phloridzine.

Ook in deze proef duurde de phloridzine-uitscheiding korter (bijna 2 uur) dan de suiker-uitscheiding.

De urine van 12 uur, dus vóór de injectie gegeven was, gaf positieve vanilline-reactie. Dit scheen in het eerst geheel onverklaarbaar. Ten slotte vond ik de oorzaak in het volgende. Het begin van elke proef was steeds zóó, dat eerst het dier gecatheteriseerd werd, de catheter liggen bleef, de injectie gegeven werd en nu de catheter verwijderd. Bij

proef VII was de catheter $\pm$ 5 minuten na het begin der injectie, die door onrust van het dier iets langer dan gewoonlijk geduurd had, blijven liggen. De aanwezigheid der phloridzine in de urine van 12 uur gaf dus eene aanwijzing, dat de phloridzine reeds zéér spoedig in de urine zou verschijnen, zooals ik in de volgende proeven (IX, X en XI) werkelijk vond.

Proef VIII. 2 Juli. Kon. A.

Urine van den afgelopen nacht (suiker —).

9.51 's morg. catheterisatie $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker —} \\ \text{albumen —} \\ \text{vanill. —} \\ \text{ijzerchl. —} \end{array} \right\}$ en injectie van

0,100 phloridzine in linker oor.

10.51 per catheter 16 $\frac{1}{2}$ c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker sterk +; vanill. sterk +} \\ \text{albumen spoor; ijzerchl. sterk +} \end{array} \right\}$

10.51—10.57 blaasspoelen.

11.51 per catheter 16 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker +} \\ \text{albumen —} \\ \text{vanill —} \end{array} \right\}$

11.51—11.57 blaasspoelen.

2 uur urineert spontaan 80 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker —} \\ \text{albumen —} \\ \text{vanill. —} \end{array} \right\}$

Ook in de latere porties urine van 3.56 en 7.15 geen suiker of phloridzine.

Bij injectie van 0,100 gr. phloridzine is er :

A. Gedurende 2 uur suiker;

B. gedurende 1 uur phloridzine in de urine aantoonbaar.

Proef IX. 4 Juli. Kon. A.

Urine van den afgeloopen nacht $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker} \text{ ---} \\ \text{albumen} \text{ ---} \end{array} \right.$

10.13 's morg. catheter. 13 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker} \text{ ---} \\ \text{albumen} \text{ ---} \end{array} \right. ; \text{vanill. ---} \left. \vphantom{\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker} \text{ ---} \\ \text{albumen} \text{ ---} \end{array} \right.}} \right\} \text{en in-}$
jectie van 0,100 phloridzine in rechter oor.

10.18 enkele druppels urine: vanill. duidelijk +.

10.28 catheter. $4\frac{1}{2}$ c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker} \text{ +} \\ \text{vanill.} \text{ +} \end{array} \right. ; \text{albumen} \text{ ---}$

10.28—10.34 blaasspoelen.

11.13 catheter. $7\frac{1}{2}$ c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker} \text{ +} \\ \text{vanill.} \text{ +} \end{array} \right. ; \text{albumen} \text{ ---}$

11.13—11.17 blaasspoelen.

11.46 enkele druppels urine: vanill. ---

12.13 catheter. $5\frac{1}{2}$ c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker} \text{ zwak +} \\ \text{vanill.} \text{ ---} \end{array} \right. ; \text{albumen} \text{ ---}$

12.13—12.17 blaasspoelen.

1.13 catheter. 17 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker} \text{ ---} \\ \text{vanill.} \text{ ---} \end{array} \right. ; \text{albumen} \text{ ---}$

Ook in de urine van 2.35 niets abnorms.

Bij injectie van 0,100 gr. phloridzine is er:

- A. Na 5 minuten phloridzine in de urine;
- B. gedurende het geheele eerste uur suiker en phloridzine;
- C. gedurende het eerste half uur van het tweede uur na de injectie geen phloridzine meer;
- D. gedurende het geheele tweede uur glycosurie (zonder phloridzine).

Proef X. 7 Juli. Kon. A.

11.35 per catheter 14 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker —} \\ \text{vanill. —} \end{array} \right.$; albumen — } en injectie van 0,100 phloridzine in linker oor.

11.40 per catheter eenige druppels $\left\{ \begin{array}{l} \text{vanill. zwak +} \\ \text{albumen —} \end{array} \right.$

11.55 urineert spontaan 6 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker +} \\ \text{vanill. sterk +} \end{array} \right.$; albumen —

12.50 per catheter 12 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker +} ; \text{albumen —} \\ \text{vanill. +} ; \text{ijzerchlor. +} \end{array} \right.$

12.50—12.54 blaasspoelen.

1.53 per catheter 26 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker —} \\ \text{albumen —} \end{array} \right.$; vanill. —

1.53—1.60 blaasspoelen.

In urines van 2.55 en 3.58 niets abnorms.

Bij injectie van 0,100 gr. phloridzine is er :

A. Na 5 minuten phloridzine in de urine ;

B. na $\frac{1}{4}$ uur suiker en phloridzine ;

G. van $1\frac{1}{4}$ tot $2\frac{1}{4}$ uur na de injectie géén suiker en géén phloridzine.

Proeven XI, XII, XIII, XIV en XVI alle op konijn E, ram, wegende 3,290 K.G.

Proef XI. 21 Augustus. Kon. E.

10.55 's morg catheterisatie 40 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{vanill. —} \\ \text{ijzerchl. —} \\ \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right.$ } en injectie

van 0,100 phloridzine in het linker oor.

11 uur per catheter enkele druppels : vanill. +

11.55 catheter. 15 c c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{vanill. } +; \text{ albumen } \dots \\ \text{ijzerchl. } +; \text{ suiker } + \end{array} \right.$

11.55—12 uur blaasspoelen.

12 55 catheter. 6 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{vanill. } -; \text{ albumen } - \\ \text{ijzerchl. } -; \text{ suiker } + \end{array} \right.$

12.55—1 uur blaasspoelen.

2.20 urineert spontaan 23 c c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{vanill. } - \\ \text{ijzerchl. } + \\ \text{albumen } - \\ \text{suiker } - \end{array} \right.$

Bij injectie van 0,100 gr. phloridzine is er :

- A. Na 5 minuten phloridzine in de urine ;
- B. na 1 uur suiker en phlor. » » » ;
- C. na 2 uur suiker maar geen phloridzine ;
- D. na $4\frac{1}{2}$ uur geen suiker en geen phlor.

Deze proef bevestigt tevens het vroeger uitgesproken vermoeden, dat de ijzerchloride-reactie ook door meerdere concentratie der urine positief kan uitvallen. De urines van 12.55 en 2.20 waren zeer donker, gaven zelfs geen aanduiding der vanilline-reactie, en werden door toevoeging van ijzerchloride toch duidelijk donkerder gekleurd.

Wat is nu de beteekenis der proeven VI—XI? Zij geven eene aanwijzing, dat de uitscheiding der phloridzine geen gelijken tred houdt met de glucosurie, d. w. z. de phloridzine reeds uitgescheiden is, als de glycosurie nog voortduurt. Het verschil in tijd tusschen het einde der phloridzine-uitscheiding en het einde der glycosurie, bedroeg :

bij proef	VI	I	uur en 20 min.
»	» VII	I	» » 50 »
»	» VIII	I	»
»	» IX	I	»
»	» XI	I	»

Waarom proef X in uitkomst afwijkt van alle andere kan ik niet verklaren; ik vermoed, dat hier een of ander toeval in het spel is geweest. De overeenstemming tusschen de overige proeven is zoo volkomen, ¹⁾ dat de conclusie voor de hand ligt:

»Injicieert men een konijn 0,100 gr. phloridzine intraveneus, dan treedt eene glycosurie op, die 2 uur duurt. De uitscheiding der phloridzine in de urine is echter na 1 uur opgehouden.»

Op deze snelle uitscheiding der phloridzine wijst ook het feit, in de proeven VII, IX, X en XI vermeld, dat reeds na 5 minuten phloridzine in de urine is aan te toonen.

Intusschen gebruikte ik met opzet het woord »aanwijzing» in plaats van »bewijs» der snellere phloridzine-uitscheiding. Want uit het vroeger gezegde blijkt duidelijk, hoe weinig de phloridzine-reacties te vertrouwen zijn. Bij de tot nu toe beschreven proeven was de nauwkeurigheid der vanilline-reactie slechts $\frac{1}{1000}$. Indien dus bijv. in de 56 c.c. urine van proef VII, die om 3.30 opgevangen werden, 0,050 gr. phloridzine was, d. i. de helft der

¹⁾ Proef VI en VII komen met VIII, IX en XI niet overeen. Dit is echter slechts schijnbaar, want bij VI werd nog de eerste dosis (0,020) phloridzine toegediend, en bij VII is de urine op andere tijden opgevangen als bij VIII, IX en XI.

ingespoten hoeveelheid, dan zou de vanilline-reactie deze phloridzine niet aantoonen. De ijzerchloride-reactie is gevoeliger, maar niet genoeg, en geeft, zooals boven aangetoond is, vaak ten onrechte een' positieven uitslag.

Ik heb er mij nu opnieuw toe gezet de vanilline-reactie, die het groote voordeel heeft van slechts een paar druppels urine te vereischen, nauwkeurig na te gaan. De moeilijkheid bij deze reactie is, dat de voor phloridzine bewijzende rose rand zich slechts kort vertoont en spoedig bruin wordt. In plaats van zooals vroeger het schaaltje uit de hand boven de vlam te verhitten, plaatste ik het nu op een goed kokend waterbad; de verhitting geschiedde nu gelijkmatiger en voor iedere proef even sterk. Werkelijk was nu de verkleuring veel duidelijker en langer waar te nemen.

De verhouding van urine, zoutzuur en vanilline-oplossing bleef ik nemen als vroeger. Op het waterbad geplaatst, wordt de gemengde vloeistof vleeschkleurig, ook bij afwezigheid van phloridzine. Men laat het schaaltje nu stil staan en let op den inkrimpenden rand der verdampende vloeistof. Is er phloridzine in de urine, dan wordt deze rand helder-rose tot purper of paars toe. Bij niet-aanwezigheid van phloridzine wordt de rand in eens donker-groen, donker-bruin, of hoogstens donker-roodbruin, maar nooit rose.

Is eene reactie positief geweest, dan moet het nog warme schaaltje met alcohol (ik gebruikte gemethyleerden alcohol van 92 $\frac{1}{2}$ %) worden uit-

gewreven, anders valt eene volgende reactie zeker positief uit. Vergelijkingen tusschen normale en phloridzine-houdende urine deed ik bij elke proef om zeker te zijn, dat de schaaltes goed gereinigd waren.

Eene tweede modificatie om de reactie te verscherpen vond ik in het indampen der te onderzoeken urine.

Gesteld ik vind in eene portie urine, groot 15 c.c., geen phloridzine. Dan kan, als de nauwkeurigheid der vanilline-reactie $\frac{1}{1000}$ is, er nog bijv. 0,014 gr. phloridzine in de urine aanwezig zijn. Damp ik echter de urine in tot bijv. 5 c.c., dan kan geen 0,005 gr. phloridzine meer aan mijn onderzoek ontsnappen. Hiervoor is natuurlijk noodig, dat de phloridzine niet door de hoogere temperatuur ontleed wordt. Met het oog op de eigenschappen der phloridzine, in hoofdstuk II meegedeeld, is dit al niet waarschijnlijk. Maar om geheel zeker te zijn, dampte ik bij elke proef eene zeker phloridzine-bevattende portie in en overtuigde mij, dat de reactie tot het laatste toe (zelfs bij indamping tot $\frac{1}{2}$ en $\frac{1}{5}$ c. c.) positief bleef.

Ook zou bij de indamping niet alle phloridzine in oplossing kunnen blijven, maar een deel der phloridzine kunnen neerslaan of uitkristalliseeren en zich bijv. op de wanden van het schaalte vastzetten.

Loste ik bijv. 1 gr. phloridzine met 0,6 gr. soda in 40 c. c. urine op en dampte deze oplossing in tot 25 c. c., dan sloeg er phloridzine amorph

neer. P. Mayer zegt zelfs, dat de eenvoudigste wijze om phloridzine in de urine aan te toonen, is de urine bij zure reactie op het waterbad tot de helft of een derde van haar volumen in te dampen; bij bekoeling kristalliseert dan de phloridzine uit. Ik wil dit niet tegenspreken, mits men er aan toevoege, dat het voor zwakke oplossingen van phloridzine niet van kracht is. Herhaaldelijk heb ik phloridzine ter sterkte van $\frac{1}{1000}$ (met of zonder toevoeging van soda) in urine opgelost en de vloeistof bij zure reactie tot de helft, een derde of minder van het oorspronkelijk volumen ingedampt. Bij bekoeling was er echter geen spoor van kristallisatie of neerslag te zien.

Bij het indampen van phloridzine-oplossingen ter sterkte van $\frac{1}{1000}$ of minder — en alleen bij deze zwakke oplossingen hebben wij het indampen noodig — blijft dus alle phloridzine in oplossing.

Door sterke indamping wordt de rest der urine donkerbruin en dik; door toevoeging van wat meer zoutzuur en vanilline-oplossing bij de reactie wordt zij lichter van kleur en dunner.

Behalve voor phloridzine is de vanilline-reactie nog karakteristiek voor phloroglucine, phenol, brenz-catechine, resorcine, hydrochinon, pyrogallol, gal-luszuur, digalluszuur, salicine, cumarine, aesculetine, chinoline, eiwit (Lindt).

Dat wij met geen dezer stoffen te maken hadden en de reactie uitsluitend aan de phloridzine was toe te schrijven, bleek hieruit dat, als geen phloridzine was toegediend, nimmer de vanille-reactie positief

was. De urine van hetzelfde dier, onder dezelfde omstandigheden en bij dezelfde voeding, vertoonde alleen dán de vanilline-reactie, wanneer het dier onder invloed der phloridzine-werking was.

Er was dus geen aanleiding de oorzaak der reactie in iets anders dan de phloridzine te zoeken.

Bij de volgende proeven is de boven door mij aangegeven modificatie der vanilline-reactie in toepassing gebracht.

Proef XII. 15 September. Kon. E.

10.48 's morg. catheteris. 60 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen} - ; \text{suiker} - \\ \text{ijzerchl.} + ; \text{vanill.} - \end{array} \right\}$ en
injectie van 0,100 phloridzine in rechter oor.

11.48 catheteris. 45 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen} - ; \text{vanill.} + \\ \text{suiker} + ; \text{ijzerchl.} + \end{array} \right\}$

11.48—11.52 blaasspoelen.

12.48 catheteris. $7\frac{1}{2}$ c.c. : vanill. —

4.30 urineert spontaan 150 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker} - \\ \text{albumen} - \\ \text{vanill.} - \end{array} \right\}$

De urine van 12.48 wordt ingedampt tot op $\frac{1}{2}$ c.c. en gedurende deze indamping 3 maal de vanilline-reactie ingesteld, die telkens negatief uitvalt. De urine van 11.48, eveneens ingedampt, geeft tot het laatst toe en steeds sterker de vanilline-reactie.

De urine van 10.48, dus vóór de proef, was donker van kleur en gaf positieve ijzerchloride-reactie.

Bij injectie van 0,100 gr. phloridzine is er:

A. Na 1 uur suiker en phloridzine in de urine;

B. na 2 uur geen phloridzine, ook niet na indamping der urine aan te toonen;

Proef XIII. 18 September. Kon. E.

10 uur 's morg. catheter. 80 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \\ \text{vanill. —} \end{array} \right\}$ en injectie
van 0,100 phloridzine in linker oor.

10.55 catheter. 15 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{vanill. +} \\ \text{suiker +} \end{array} \right\}$

10.55—11 uur blaasspoelen.

12 uur catheter. $8\frac{1}{2}$ c.c. : vanill. —

Hiervan geven $2\frac{1}{2}$ c. c., verdund met 4 c. c. water, positieve gistproef. De overige 6 c. c. urine worden ingedampt tot op $\frac{1}{5}$ c. c. De vanilline-reactie blijft negatief. De urine van 10.55, eveneens tot op $\frac{1}{5}$ c. c. ingedampt, geeft positieve vanilline-reactie.

Bij injectie van 0,100 gr. phloridzine is er:

A. Na 1 uur suiker en phloridzine in de urine;

B. na 2 uur suiker, maar geen phloridzine, welke laatste ook niet na indamping der urine is aan te toonen.

Het bezwaar tegen deze proeven is, dat de geringe hoeveelheden urine, in het tweede uur gesecerneerd, moeten dienen én voor suiker-aantooning, én voor de vanilline-reactie na indamping, waarvoor men feitelijk alle urine zou moeten gebruiken.

In proef XII is bijv. wel alle urine ingedampt en hierdoor aangetoond, dat er geen phloridzine meer was uitgescheiden, maar de aanwezigheid van suiker in die urine is niet bewezen, hoe waarschijnlijk dit ook op grond van de proeven VII, VIII, IX, XI en XIII zijn moge.

In proef XIII daarentegen is de aanwezigheid der suiker bewezen, maar hier is weer niet alle urine voor het indampen, dus voor het aantoonen der phloridzine, gebruikt.

Het bleek dus zeer wenschelijk, door toediening van grootere doses phloridzine eene langduriger phloridzine-werking te veroorzaken; door dan bijv. om de twee uren te catheteriseeren zouden ook de urineporties grooter worden en telkens meer urine voor het onderzoek beschikbaar zijn.

Ik besloot dus 1 gr. phloridzine toe te dienen, opgelost in 3 c. c. water onder toevoeging van 0,6 gr. soda. Voor de injectie gebruikte ik een spuitje van geslepen glas, inhoudende 3 c. c.

Om den invloed van soda en grootere hoeveelheid vloeistof bij de intraveneuse injectie uit te sluiten, werd eerst 0,6 gr. soda in 3 c. c. water zonder phloridzine ingespoten.

Proef XIV. 19 September. Kon. E.

19/9 10.30 's morg. catheter. 100 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right\}$ en
injectie van 0,6 gr. soda in het rechter oor.

12 uur catheter. 12 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right\}$

3 uur » 50 » $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right\}$

8 uur » 60 » $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right\}$

Urineert spontaan tot :

20/9 's morg. 7.45 140 c. c. { albumen —
suiker —

10.30 catheter. 115 c.c. { albumen —
suiker —

8 uur 's avonds albumen —

21/9 urine tot 's morg. 10 en 's avonds 5 : albumen —

22/9 idem.

23/9 idem.

24/9 idem.

25/9 idem.

Bij intraveneuse injectie van 0,6 gr. soda in 3 c.c. water, treedt noch suiker, noch eiwit in de urine op.

Proef XV. 22 September. Kon. F. (ram, wegende 3 Kilo)

22/9. 9.55 's morg. catheter. 85 c.c. { albumen — ; suiker —
ijzerchlor. — ; vanill. — } en
ingedampt —

injectie van 1 gr. phloridzine intraveneus in het linker oor.

11.50 catheter. 45 c.c. { albumen spoor
vanill. + ingedampt +
ijzerchlor. +
suiker +

11.50—11 55 blaasspoelen.

1.50 catheter. 20 c c. { albumen —
vanill. — ingedampt +
ijzerchlor. —
suiker +

1.50—1.55 blaasspoelen.

III

3.50 catheter. 40 c.c.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{vanill. —} \\ \text{ijzerchlor. —} \\ \text{suiker +} \end{array} \right.$	ingedampt —

3.50—3.55 blaasspoelen.

5.50 catheter. 25 c.c.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{vanill. —} \\ \text{ijzerchlor. —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right.$	ingedampt —

5.50—5.55 blaasspoelen.

7.50 catheter. 26 c.c.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{vanill. —} \\ \text{ijzerchlor. —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right.$	ingedampt —

urine tot 10 uur 's av.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right.$

23/9 urine tot 's morg. 8 en 's av. 5 uur: albumen —

24/9 idem.

25/9 idem.

26/9 idem.

27/9 idem.

28/9 idem.

Bij injectie van 1 gr. phloridzine intraveneus is er:

A. Na 2 uur suiker en phloridzine in de urine;

B. na 4 uur eveneens; (De phloridzine alleen na indamping der urine aan te toonen.)

C. na 6 uur suiker, maar geen phloridzine. (Ook niet na indamping aantoonbaar.)

De verlenging van den duur der phloridzine-werking door de intraveneuse injectie van deze veel grootere dosis phloridzine stelde mij in deze proef te leur.

Beter succes had ik bij de volgende proeven, waarin de phloridzine gedeeltelijk intraveneus, gedeeltelijk subcutaan geïnjectieerd werd.

Proef XVI. 23 September. Kon. E.

23/9. 11.30 's morg. catheter. $\left\{ \begin{array}{l} \text{vanill. —} \\ \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right\}$ en injectie van

1 gr. phloridzine deels intraveneus, deels subcutaan aan het linker oor.

1.25 catheter. 40 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{vanill. +} \\ \text{suiker +} \end{array} \right\}$ ijzerchlor. +

1.25—1.30 blaasspoelen.

3.25 catheter. 45 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker +} \\ \text{ijzerchlor. +} \\ \text{vanill. zwak +; na indamping} \\ \text{sterker} \end{array} \right\}$

3.25—3.30 blaasspoelen.

5.25 catheter. 40 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —; suiker +} \\ \text{ijzerchlor. +; vanill. dubieus;} \\ \text{na indamping +} \end{array} \right\}$

5.25—5.30 blaasspoelen.

7.15 's av. urineert spontaan 95 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker +} \\ \text{ijzerchlor. —} \\ \text{vanill. —; na} \\ \text{indamping +} \end{array} \right\}$

9.15 's av. urineert spontaan 75 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker +} \\ \text{ijzerchlor. —} \\ \text{vanill. —; na} \\ \text{indamping +} \end{array} \right\}$

11.15 catheter. 40 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker. +} \\ \text{albumen —} \\ \text{ijzerchl. —} \\ \text{vanill.—; na indampen dubieus.} \end{array} \right.$

Urineert spontaan tot:

24/9 's morg. 7.40 26 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen spoor} \\ \text{suiker +} \\ \text{ijzerchlor. —} \\ \text{vanill.—; ook na indampen.} \end{array} \right.$

8.50 urineert spontaan 70 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \\ \text{ijzerchlor. —} \\ \text{vanill.—; ook na indampen} \end{array} \right.$

11.15 catheter. 55 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right.$

1.15 catheter. 30 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right.$

Urine tot 5 uur 's midd.: albumen —

25/9 Urine tot 10 uur 's morg. en 5 uur 's midd.: albumen—

26/9 idem.

27/9 idem.

28/9 idem.

29/9 idem.

30/9 idem.

Bij injectie van 1 gr. phloridzine deels intrave-neus deels subcutaan is er:

A. Glycosurie gedurende 21 uur;

B. uitscheiding van phloridzine gedurende 12 uur.

Duidelijk blijkt uit deze en de vorige proef de waarde der vanilline-reactie na indamping der urine; de ijzerchloride-reactie blijkt in gevoeligheid geheel ten achter te staan.

Proef XVII. 29 September. Kon. G. (ram, wegende
2,370 K. G.)

Urine van den afgeloopen nacht $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{vanill. — ; ook na} \\ \text{indampen.} \end{array} \right.$

29/9 10.25 catheter. 15 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \\ \text{vanill. —} \end{array} \right\}$ en injectie van

1 gr. phloridzine, deels intraveneus, deels subcu-
taan aan het rechter oor.

12.20 catheter. 32 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{vanill. + zeer sterk} \\ \text{suiker +} \end{array} \right.$

12.20—12.25 blaasspoelen.

2.20 catheter. 17 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker +} \\ \text{vanill. dubieus ; na} \\ \text{indampen +} \end{array} \right.$

2.20—2.25 blaasspoelen.

4.20 catheter. 23 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker +} \\ \text{vanill. — ; na indam-} \\ \text{pen dubieus.} \end{array} \right.$

4.20—4.25 blaasspoelen.

6.20 catheter. 30 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker +} \\ \text{vanill. — ; ook na in-} \\ \text{dampen.} \end{array} \right.$

6.20—6.25 blaasspoelen.

8.20 catheter. 45 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{suiker +} \\ \text{albumen —} \\ \text{vanill. — ; ook na in-} \\ \text{dampen} \end{array} \right.$

8.20—8.25 blaasspoelen.

10.20 catheter. 35 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker +} \\ \text{vanill. —; ook na in-} \\ \text{dampen.} \end{array} \right.$

10.20—10.25 blaasspoelen.

30/9 Urine tot 's morg. 7.40: 150 c. c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker +} \\ \text{vanill. —; ook na in-} \\ \text{dampen.} \end{array} \right.$

10.15 urineert spontaan 70 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker +} \\ \text{vanill. —; ook na in-} \\ \text{dampen.} \end{array} \right.$

12.20 catheter. 70 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker +} \\ \text{vanill. —; ook na indampen.} \end{array} \right.$

12.20—12.25 blaasspoelen.

2.20 catheter. 67 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker +} \\ \text{vanill. —; ook na indampen.} \end{array} \right.$

2.20—2.25 blaasspoelen.

4.20 catheter. 50 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker +} \\ \text{vanill. —; ook na indampen.} \end{array} \right.$

4.20—4.25 blaasspoelen.

6.20 catheter. 30 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \\ \text{vanill. —} \end{array} \right.$

1/10 Urineert spontaan tot 's morg. 7.30:

120 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right.$

8.20 's morg. urineert sp. 80 c.c. $\left\{ \begin{array}{l} \text{albumen —} \\ \text{suiker —} \end{array} \right.$

Urine tot 5 uur 's midd.: albumen —

2/10 Urine tot 's morg. 10 en 's av. 5 uur : albumen —

3/10 Idem.

4/10 Idem.

5/10 Idem.

Bij injectie van 1 gr. phloridzine, deels intraveneus deels subcutaan is er :

A. Glycosurie gedurende 30 uur;

B. uitscheiding van phloridzine gedurende 6 uur.

Dat de uitkomsten der proeven XVI en XVII zooveel met elkaar verschillen, behoeft geen verwondering te wekken. Vooreerst werden de proeven op konijnen van zeer verschillend lichaamsgewicht genomen. Dan is, zooals vroeger reeds meegedeeld, de uitwerking van gelijke doses phloridzine zeer wisselend naar de individualiteit der dieren. En ten slotte heeft zeer waarschijnlijk het eene dier meer phloridzine subcutaan, het andere meer phloridzine intraveneus gekregen.

Wij hebben ook geen overeenstemming tusschen deze proeven noodig. Elk op zich zelf toont ten duidelijkste aan, dat de uitscheiding der phloridzine reeds lang afge-loopen is als de glycosurie nog voortduurt.

De bewering van Moritz en Prausnitz, dat de phloridzine even lang in de urine aanwezig zou zijn als er suiker wordt uitgescheiden, is dus weerlegd.

De phloridzine brengt eene verandering in de nier teweeg, waardoor

deze nog eenigen tijd suikerhoudende urine blijft secerneeren, nadat de phloridzine reeds uit het lichaam is uitgescheiden.

De theorie van Minkowski is dus onjuist, en wij mogen, in verband met het reeds lang vaststaand feit, dat door phloridzine-toediening geen hyperglycaemie wordt veroorzaakt, besluiten, dat de phloridzine-diabetes een renale is.

De tot nog toe open vraag of er een renale diabetes voorkomt moet derhalve ook in positieven zin worden beantwoord.

LITTERATUR.

- Abderhalden. Zur quantitativen Analyse des Blutes.
Ztschrft. f. physiol. Chemie. Bd. 23. p. 521.
- Achard en Delamare. l'Exploration clinique des fonctions rénales et la glycosurie phloridzique. Compt. rend. Tome 128. 1899.
- Albertoni. Die Wirkung und die Verwandlungen einiger Stoffe im Organismus in Beziehung zur Pathogenese der Acetonämie und des Diabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. p. 218.
- Albertoni en Pisenti. Ueber die Wirkung des Aceton und der Acetessigsäure auf die Nieren. Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. p. 393.
- Baldi. Einige Beobachtungen über die Verbreitung des Jecorins im thierischen Organismus. Du Bois' Arch. 1887. Suppl. p. 100.
- Bence-Jones. Zie Naunyn p. 107.
- Cl. Bernard. Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale 1877.
- Bickel. Zur Methode der quantitativen Bestimmung des Traubenzuckers in reine Lösungen und im Blute. Pflüger's Arch. Bd. 75. p. 248.
- Bing. Ueber das Jecorin. Centr. bl. f. Physiol. 1898. p. 209.
- Bock en Hoffmann. Ueber eine neue Entstehungsweise von Melliturie. Reichert u. Du Bois' Arch. 1871. p. 550.
- Böhm en Hoffmann. Beiträge zur Kenntniss des Kohlehydratstoffwechsels. Arch. f. exp. Path. u. Pharmac. Bd. 8. p. 271.

- Des Bouvrie. Het voorkomen van suiker in de urine van gravidæ en puerperæ. Diss. Amsterdam 1901.
- Bremer. Ueber eine Farbemethode, mit der man Diabetes und Glycosurie aus dem Blute diagnosticiren kann. Centr. bl. f. d. med. Wiss. 1894 p. 850.
- Centr. bl. f. i. Med. N^o. 22 1897.
- Breul. Kann der Zuckergehalt des normalen Harnes durch einseitige Ernährungsweise und andere noch in den Bereich des Physiologischen fallende Bedingungen zu höheren Graden gesteigert werden? Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40.
- Brieger. Zur Kenntniss der Chylurie. Charité-Annalen. VII. 1882. p. 257.
- Cantani en Ferraro. Il morgagni facs. I en II. Gennajo 1883. (Geciteerd naar Albertoni en Pisenti.)
- Coolen. Contribution à l'étude de l'action physiologique de la phloridzine. Archiv. de pharmac. 1894.
- Cornevin. Influence de la pilocarpine et de la phloridzine sur la production du sucre dans le lait. Compt. rend. 116. 1893. p. 263.
- Cremer. Chemische und physiologische Studien über das Phloridzin und verwandte Körper. I Mittheilung. Ztschrft. f. Biol. Bd. 36. p. 115.
- Chem. u. phys. Stud. ü. d. Phl. u. v. Körp. II Mittheilung. Ztschrft. f. Biol. Bd. 37. p. 59.
- Phloridzindiabetes beim Frosch. Ztschrift. f. Biol. Bd. 29. p. 175.
- Cremer en Ritter. Phloridzindiabetes beim Huhn und Kaninchen. Ztschrft. f. Biol. Bd. 28. p. 459.
- Dickens. Geciteerd naar Frerichs.
- Dickinson. Diabetes. Londen 1877.
- De Dominicis. Zitting der R. Acad. med.-chir. te Napels 25 Mei 1902. Policlinico. Suppl. VIII. 38 en Ned. T. v. G. 20 Sept. 1902.
- Dragendorff. Beiträge zur gerichtlichen Chemie. Arch. d. Pharmacie. Bd. 234. p. 71.

- Drechsel. Journ. f. prakt. Chemie. Bd 33. p. 425.
- Ebstein. Ueber Drüsenepithelnecrosen beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung des diabetischen Coma. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 28. p. 143.
- Die Zuckerkrankheit, in Schwalbe-Ebstein's Handbuch der praktischen Medicin. Bd. 3 deel II. p. 649.
- Eichner en Voelkel. Geciteerd naar Loewy.
- Etti. Ueber Verbindungen des Vanillins mit pyrogallol und Phloroglucin. Monatshefte f. Chemie. Bd. 3 p. 637.
- Fraenkel. Zitting van den Verein f. i. Med. Zie Klemperer.
- Frerichs. Ueber das gleichzeitige Vorkommen von Eiweiss und Zucker im Harn. Deutsch. med. Wchschr. 21 Mei 1881.
- Goltz. Wirkungen der Milchsäure auf den thierischen Organismus. Diss. Berlijn 1868.
- Griesinger. Studien über Diabetes. Arch. f. physiol. Heilk. n. F. Bd. 3. 1859.
- Habershon. A case of chylous urine after ague in India — Albuminuria — Cessation of chylous urine, with the development of glycosuria and polyuria. The medical times and gazette. 1880. Vol. I. p. 190.
- Hansemann. Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Ztschrft. f. klin. Med. Bd. 26. p. 191 en Naunyn p. 207.
- Henriques. Ueber die reducirenden Stoffe des Blutes. Ztschrft. f. physiol. Chem. Bd. 23 p. 244.
- Hlasiwetz. Ueber die Phloretinsäure. Annalen d. Chem. Bd. 102. p. 145.
- Hoffmann. Zur Pathologie u. Therapie des Diabetes mellitus. Verhandl. d. V. Congr. f. i. Med. 1886.
- Hoppe-Seyler. Handbuch der chemischen Analyse.
- Jacobi. Ueber künstlichen Nierendiabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 35. p. 213.
- Jacobsen. Ueber die reducirenden Substanzen des Blutes. Centr. bl. f. Phys. 1892 N^o. 13.
- v. Jaksch. Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlijn. 1885
- Klinischer Diagnostik.

- Kessler. Versuche über die Wirkung einiger Diuretica. Diss. Dorpat 1877.
- Klemperer. Ueber regulatorische Glykosurie und renalen Diabetes. Deutsch. med. Wchnschrft. Ver. Beil. N^o. 23 1896.
- Centr. bl. f. i. Med. N^o. 24 1896.
- Deutsch. med. Wchnschrft. Ver. Beil. N^o. 30 1896.
- Berl. klin. Wchnschrft. N^o. 25 1896.
- Kolisch en v. Stejskal. Wien. klin. Wchnschrft. 1897 en 1898.
- Chem. Centr. bl. 1898. p. 686.
- De Koninck. Ueber das Phloridzin. Annalen d. Pharm. Bd. 15. p. 75.
- Weitere Notiz über das Phloridzin. Annal. d. Pharm. Bd. 15. p. 258.
- v. Kossa. Die Wirkung des Phlorizins auf die Nieren. Ztschrft. f. Biol. Bd. 40. p. 324.
- Küchenmeister. Ztschrft. f. klin. Medicin von Günsburg. 1853 Bd. IV. p. 438 (Geciteerd naar Naunyn).
- Külz en Wright. Zur Kenntniss der Wirkungen des Phloridzins, resp. Phloretins. Ztschrft. f. Biol. Bd. 27. p. 181.
- Langendorff. Der Curarediabetes. Arch. f. Physiol. 1887. p. 140.
- Laves. Ueber quantitative u. qualitative Zuckerbestimmung mittels Phenylhydrazin. Arch. d. Pharmac. Bd. 231. p. 366.
- Lépine en Lyonnet. Lyon médical. 7 Juni 1896. N^o. 23. (Geciteerd naar Loewy).
- Levene. The influence of phloridzin on the bile and lympe. Journ. of experim. med. Bd. 2. p. 107.
- Studies in phloridzin glycosuria. The journ. of phys. Vol. 17. p. 259.
- Liebig. Ueber die Zusammensetzung des Phloridzins und seiner Zersetzungsproducte. Annal. d. Chem. Bd. 30. p. 217.
- Lindt. Zum mikrochemischen Nachweiss des Phloroglucins. Ztschrft. f. Analyt. Chemie. Bd. 26. p. 260.
- Loewy. Arbeiten über das Verhalten des diabetischen Blutes zu den Anilinfarbstoffen. Fortschr. d. Medicin. 1898. p. 171.

- Lusk. Ueber Phloridzin-Diabetes und über das Verhalten desselben bei Zufuhr verschiedener Zuckerarten und vom Leim. Ztschrft. f. Biol. Bd. 36. p. 82.
- Magnus-Levy. Verhandl. d. Ver. f. i. Med. Zie Klenperer.
- Manasse. Ueber zuckerabspaltende, phosphorhaltige Körper in Leber und Nebenniere. Ztschrft. f. physiol. Chem. Bd. 20. p. 478.
- Marie en Le Goff. Sur un procédé clinique de dosage du sucre dans le sang par le bleu de méthylène. Sem. médic. 1897. p. 184.
- Sur certaines réactions chromatiques du sang dans le diabète sucré. 1897.
- Mayer. P. Ueber Indoxyl-, Phenol- und Glycuronsäure-Ausscheidung beim Phloridzindiabetes. Beiträge zur chemischen Physiol. u. Pathol. Bd. II. Heft 5 en 6. p. 217.
- v. Mering. Ueber experimentellen Diabetes. Verhandl. d. V Congr. f. i. Med. 1886.
- Ueber Diabetes mellitus. Verhandl. d. VI Congr. f. i. Med. 1887.
- Ztschrft. f. klin. Med. Bd. 14. p. 405 en Bd. 16. p. 431.
- Ueber die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle. Arch. f. Physiol. 1877. p. 379.
- v. Mering en Minkowski. Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 26. p. 371.
- Minkowski. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. p. 85.
- Störung der Pankreasfunction als Krankheitsursache. Ergebn. d. allg. Path. etc. von Lubarsch u. Ostertag. 1896. I. 1. p. 69.
- Morison. A case of chylous urine, in which the fatty principles were in part crystallisable, and in which the presence of sugar was satisfactorily determined. Transactions pathol. Soc. 1878 p. 394.

- Moritz. Ueber die Kupferoxyd-reducirenden Substanzen des Harns, etc. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 46 p. 217.
- Moritz en Prausnitz. Studien über Phloridzindiabetes. Ztschrft. f. Biol. Bd. 27. p. 81.
- Munch. Existe-t-il un diabète rénal? Sem. médic. 12 Maart 1902.
- Mya. Rivista clinica di Bologna. 1885. p. 935. (Geciteerd naar Albertoni en Pisenti).
- Naunyn. Der Diabetes mellitus. Nothnagel's handboek. Bd. VII. 1.
- Neumann. Glycosurie bei einem Herzfehler. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 36. p. 72.
- Le Nobel. Leiddraad bij het kwalitatief onderzoek der urine.
- v. Noorden. Die Zuckerkrankheit. Berlijn 1901
- Otto. Ueber den Gehalt des Blutes an Zucker und reduci-render Substanz unter verschiedenen Umständen. Pflüger's Arch. Bd. 35. p. 467.
- Pappenheim. Die Milchsecretion bei Phloridzin-Diabetes. Arch. f. Verdauungskrankheiten. Bd. 3. Heft. 4.
- v. Patella en Mori. Reazoni cromatiche del sangue dei diabetici. Gazzetta degli ospetali e delle cliniche. 15 Nov. 1896. (Gecit. naar Loewy).
- Pavy. The quantitative determination of sugar in blood. The journ. of physiol. Vol. XX. 1896. Proc. of the Phys. Soc. p. VII.
- On phloridzin diabetes. *ibid.* p. XIX.
- On assimilation and the influence of its defects on the urine. Lancet. Juli 1863. p. 92.
- Pick. Ueber die Beziehungen der Leber zum Kohlenhydrat-stoffwechsel. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 33. p. 305.
- Pickardt. Der Nachweiss von Traubenzucker im Blut. Ztschrft. f. physiol. Chemie. Bd. 17. p. 217.
- Prausnitz. Die Abstammung des beim Phloridzin-diabetes ausgeschiedenen Zuckers. Ztschrft f. Biol. Bd. 29 p. 168.

- Richter. Diuretica und Glykosurie. Ztschrft. f. klin. Med. Bd. 35. p. 463.
- Kritisches und Experimentelles über die Beziehungen zwischen Nieren und Glykosurie. Ztschrft. f. klin. Med. Bd. 41. p. 160.
- Zur Frage des Nierendiabetes. Deutsch. med. Wchnschrft. 21 Dec. 1899.
- Zur Kenntniss der Wirkungsweise gewisser die Zuckerausscheidung herabsetzender Mittel. Ztschrft. f. klin. Med. Bd. 36. p. 153.
- Schabad. Phloridzin-Glykosurie bei künstlich hervorgerufener Nephritis. Wien. med. Wchnschrft 1894 N^o. 24.
- Schenck. Ueber den Zuckergehalt des Blutes nach Blutenziehung. Pflüger's Arch. 1894. p. 203 en 553.
- Schmiedeberg. Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28. p. 355.
- Schupfer. L'albuminuria nel diabete ed il diabete renale. Il Policlinico. 1 Jan. en 1 Febr. 1900.
- Seegen. Der Diabetes mellitus. Berlin 1893.
- Senator. Verhandl. d. Ver. f. i. Med. Zie Klemperer.
- Stadelmann. Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus und des Coma diabeticum. Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17. p. 419.
- Stass. Chemische Untersuchungen über das Phloridzin. Annal. d. Pharm. Bd. 30. p. 192
- Stokvis. Zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Verhandl. d. V Congr. f. i. Med. 1886.
- Strauss. Neurogene und thyrogene Glykosurie. Deutsch med. Wchnschrft. 1897.
- Tappeiner. Anleitung zu chemisch-diagnostischen Untersuchungen.
- Thiel. Ueber experimentelle Glycosurie bei Vögeln. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. p. 142.

- Trambusti en Nesti. Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Phloridzin-Diabetes. Ziegler's Beiträge. Bd. 14. p. 338.
- Voit. C. Ueber die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten. Ztschrft. f. Biol. Bd. 28. p. 244.
- Voit. F. Ueber das Verhalten der Galactose beim Diabetiker. Ztschrft. f. Biol. Bd. 29. p. 147.
- Weyl. Lehrbuch der organischen Chemie.
- Willamson. A simple method of distinguishing diabetic from non diabetic blood. British med. Journ. 1896. p. 730.
- — — Centr. bl. f. i. Med. 1897. p. 849.
- Wolpe. Untersuchungen über die Oxybuttersäure des diabetischen Harns. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. p. 159.
- Zuntz. Zur Kenntniss des Phloridzindiabetes. Arch. f. Physiol. 1895. p. 570.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Ten onrechte spreken Klemperer en anderen van het »genezen'' van een' diabetes in die gevallen, waarin na het optreden eener nephritis de suiker uit de urine verdwijnt.

II.

Voor de klinische diagnose van diabetes staat de bloedreactie van Williamson boven die van Bremer.

III.

Vetdiarrhoe bij kinderen is geen zelfstandige ziekte.

IV.

Pogingen om de placenta door den handgreep van Credé te verwijderen, die niet met succes bekroond worden, zijn schadelijk.

V.

Ook in de verloskunde behoort de tamponnade als een testimonium paupertatis van den medicus opgevat te worden.

VI.

Zeereizen moeten uit de psychiatrische therapie gebannen worden.

VII.

Hystero-epilepsie is geen zelfstandige ziekte.

VIII.

Plasmacellen zijn leukocyten.

IX.

De algemeen verbreide meening, dat, bij verwonding van het oog met kalk, aanwending van water ter verwijdering van deze stof schadelijk is, moet bestreden worden.

X.

Door het litteeken eener sclerotomie-wond treedt slechts gedurende de eerste weken na de operatie filtratie op; wordt gedurende dezen tijd de gewone afvoerweg der lympe niet geopend, dan zal het effect der glaukoom-operatie niet blijvend zijn, tenzij eene fistel in het litteeken achterblijft.

XI.

De veroordeeling van het corset is onjuist; de waarde der reformkleeding wordt overdreven.

XII.

Bij colorimetrische bepalingen van het haemoglobine-gehalte is gedistilleerd water eene ongeschikte verdunningsvloeistof.

XIII.

Hüter's onderzoekingen over den bouw van het synoviaalvlies zijn onjuist.

XIV.

Bij accidenteele abdominaalverwondingen hechte men alleen het peritoneum en tamponneere de verdere buikwond.

XV.

Agrafage is te verwerpen.
